

**Wirksamkeit von Vedolizumab bei Patienten
mit chronisch-entzündlichen
Darmerkrankungen unter einer Therapie im klinischen Alltag**

Dissertation

**zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Christian Langbein

geboren am 28.02.1991 in Erfurt

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Andreas Stallmach (Universitätsklinikum Jena)
2. PD Dr. med. Martin Busch (Universitätsklinikum Jena)
3. Prof. Dr. med. Raja Atreya (Universitätsklinikum Erlangen)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.03.2020

Vorsitzende der Promotionskommission für klinische Fächer I:

Prof. Dr. med. Felicitas Eckoldt (Universitätsklinikum Jena)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung.....	5
2.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	5
2.1.1 Epidemiologie	5
2.1.2 Ätiologie.....	6
2.1.3 Pathogenese und Befallsmuster.....	7
2.1.4 Klinik.....	9
2.1.5 Diagnostik.....	12
2.1.6 Therapie	13
2.2 Vedolizumab.....	18
2.2.1 Die GEMINI-Studien	20
2.3 Therapiebedingungen in klinischen Studien und täglicher Praxis.....	21
3 Ziele der Arbeit	23
4 Publierte Originalarbeiten	24
4.1 Studie:	24
Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study.....	24
4.2 Posterpräsentation:	39
Wirkung von Vedolizumab auf Patienten-relevante Endpunkte bei Colitis Ulcerosa: Ergebnisse eines deutschlandweiten Registers	39
5 Diskussion	41
5.1 Studien über die Effektivität von Vedolizumab	41
5.2 Klinische Remission nach einem Jahr Therapie mit Vedolizumab	42
5.3 Steroidfreie Remission nach einem Jahr Therapie mit Vedolizumab	44
5.4 Prädiktoren für den Erfolg bzw. das Ansprechen der Therapie mit VDZ	46

5.5	Patientenrelevante Endpunkte bei der Therapie der CED	49
5.6	Ausblick	50
6	Schlussfolgerungen	51
7	Literatur- und Quellenverzeichnis	52
8	Anhang	64
8.1	Verlaufsbogen „Vedolizumab-Register“	64
8.2	Abbildungsverzeichnis	84
8.3	Danksagung	85
8.4	Ehrenwörtliche Erklärung	86

Abkürzungsverzeichnis

6-MP	6-Mercaptopurin
AZA	Azathioprin
CAM	engl. cell adhesion molecule
CARD15	engl. Caspase Activating Recruitment Domain 15
CD	engl. cluster of differentiation/ Crohn's disease
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis Ulcerosa
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ECCO	engl. European Crohn's and Colitis Organisation
ELISA	engl. Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FC	engl. faecal calprotectin
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GWAS	engl. genome-wide association study
Hb	Hämoglobin
HBI	engl. Harvey-Bradshaw Index
IBD	engl. inflammatory bowel disease
IBDQ	engl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IgG	Immunglobulin G
LOCF	engl. Last-Observation-Carried-Forward
MAdCAM-1	engl. mucosal addressin cell adhesion molecule-1
MA	Massachusetts
MC	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat
NOD2	engl. nucleotide-binding-oligomerisation-domain 2
NRI	Non-Responder-Imputation
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika

PGA	engl. Physician Global Assessment
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SAM	selektives Adhäsionsmolekül
SCCAI	engl. Simple Clinical Colitis Activity Index
SES-CD	engl. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
TNF	Tumornekrosefaktor
UC	engl. ulcerative colitis
UCCIS	engl. Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity
USA	engl. United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VDZ	Vedolizumab

g	Gramm
μ	Mikro
m	Milli

1 Zusammenfassung

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) treten als dauerhafte Entzündung des Magen-Darm-Traktes aufgrund einer intestinalen Barrierestörung mit überschießender Immunantwort in Erscheinung und betreffen häufig auch junge Erwachsene. Zu den häufigsten Erscheinungsformen zählen Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU). Die beiden Entitäten unterscheiden sich jedoch hinsichtlich Befallsmuster, Symptomatik, Krankheitsverlauf und Therapie voneinander.

In der Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen werden anti-entzündliche und immunmodulatorische Wirkstoffe zur Symptomkontrolle eingesetzt. Ein hoher Anspruch besteht darin, ein optimales Maß an effizienter Therapie und geringem Nebenwirkungsrisiko zu gewähren, indem das Behandlungsschema individuell an den Patienten angepasst wird.

In den letzten Jahren haben Biologicals einen zunehmend großen Stellenwert in der Therapie der CED eingenommen. TNF- α -Antagonisten sind effektive Wirkstoffe und werden zur Induktions- und Erhaltungstherapie eingesetzt. Unter den Patienten, bei denen sie kein ausreichendes Ansprechen zeigen oder unerwünschte Ereignisse hervorrufen, sind Integrin-Antagonisten eine sinnvolle Alternative.

Die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Vedolizumab (VDZ), welcher gegen das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin gerichtet ist, wurde in insgesamt drei randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien (GEMINI I - III) an Patienten mit MC und CU über ein Jahr erfolgreich getestet. Die Therapiebedingungen solcher kontrollierten Studien stimmen jedoch nicht immer mit denen der täglichen Praxis überein.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Langzeiteffektivität von VDZ bei Patienten mit CED unter den Bedingungen des klinischen Alltags zu bestimmen. Unter diesem Vorwand führten wir eine prospektive und multizentrische Beobachtungsstudie durch und schlossen 67 MC- und 60 CU-Patienten im aktiven Krankheitsschub, die zwischen Juli 2014 und März 2015 mindestens eine VDZ-Infusion erhielten, in unser Studienregister ein. Primärer Endpunkt war das Erreichen klinischer Remission nach 54 Wochen der Therapie basierend auf einem Harvey Bradshaw Index (HBI) ≤ 4 bzw. partiellen Mayo-Score ≤ 1 . Sekundäre Endpunkte umfassten klinisches Ansprechen (Response = Abfall des HBI/ partiellen Mayo-Scores um ≥ 3) und steroidfreie klinische Remission zu Woche 30 und 54.

Unter Anwendung der Non-Responder-Imputation (NRI) lagen die Ergebnisse für klinische und steroidfreie Remission nach einem Jahr Therapie bei 21% und 15% bzw. 25% und 22% für MC- und CU-Patienten. Zeigte sich nach 14 Wochen der VDZ-Behandlung unter den MC-Patienten kein klinisches Ansprechen und unter den CU-Patienten keine Remission, war die Wahrscheinlichkeit klinische Remission nach 54 Wochen zu erreichen nur gering (7% bei MC und 10% bei CU).

Ein weiteres Augenmerk lag auf der Analyse prädiktiver Faktoren für den Therapieerfolg. Eine Abnahme des C-reaktiven Proteins (CRP) bei allen CED-Patienten und eine Reduktion des fäkalen Calprotectins (FC) bei CU-Patienten zu Woche 14 galten als prädiktiv für das Eintreten klinischer Remission zu Woche 54. Anti-TNF- α -naive CU-Patienten hatten längerfristig eine höhere Chance auf klinische Remission als diejenigen, die zuvor mit TNF- α -Antagonisten oder Steroiden behandelt wurden.

In Hinblick auf die Bedeutung patientenrelevanter Endpunkte erhielten wir durch eine separate Analyse weitere Ergebnisse. Die Therapie mit VDZ führte bei ca. einem Drittel der CU-Patienten im akuten Krankheitsstatus nach 54 Wochen zu einem Ausbleiben von Hämatochezien. Dies ging mit einem signifikanten Anstieg der Lebensqualität einher. Bei etwa 28% konnte dieser Endpunkt ohne begleitende Steroidmedikation erreicht werden.

Insgesamt konnten wir unter Berücksichtigung der Therapiebedingungen in täglicher Praxis einen moderaten Langzeiterfolg von VDZ bei Patienten mit CED nachweisen, bei denen eine vorherige Behandlung mit Immunmodulatoren und TNF- α -Antagonisten keine Linderung der Krankheitsaktivität zeigte. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass einige Patienten, welche die Therapie vorzeitig beendeten zu einem späteren Zeitpunkt der Behandlung durchaus klinische Remission erreicht hätten.

Entscheidend ist, dass die Ergebnisse in klinischen Studien oftmals nur für ein definiertes Patientenkollektiv gelten und nicht die Therapiebedingungen des täglichen Alltags widerspiegeln. Das erklärt zudem die unterschiedlichen Resultate zwischen unserer Arbeit und den vorangegangenen Studien zur VDZ-Therapie.

Die Therapiekonzepte der CED sollten anhand prospektiver Studien regelmäßig neu evaluiert und durch zusätzliche bzw. alternative Behandlungsmaßnahmen optimiert werden. Auf diese Weise kann die Chance auf Langzeit-Remission erhöht und das Risiko unerwünschter Ereignisse verringert werden.

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD) appear as a chronic inflammation of the gastrointestinal system, caused by an intestinal barrier dysfunction including an excessive immune response. In many cases, young patients are affected. The most common entities are Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), which differ in their pattern of involvement, symptoms, course of disease and therapy.

The treatment of IBD consists of anti-inflammatory and immunomodulatory agents to control symptoms. It is important to balance an optimal level for efficient therapy and a low risk of side effects by adjusting the treatment schedule individually to the patient.

In recent years, biologicals gained more importance in the clinical management of IBD. Anti-TNF- α -antibodies emerge as effective agents for inducing and maintaining the treatment. For patients showing lack of response or suffering from adverse events of conventional treatments, integrin-antagonists act as a useful option.

The efficacy of vedolizumab - a monoclonal antibody targeting $\alpha_4\beta_7$ -integrin - has been examined successfully as part of three randomized-controlled pivotal trials (GEMINI I – III) over one year in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. In these randomized, controlled clinical trials, treatment conditions may substantially differ from the daily, clinical routine.

The aim of this work was to determine the long-term effectiveness of vedolizumab for patients with IBD applied in a real-world clinical setting. Therefore, we performed a prospective, multicenter observational study including patients with clinically active Crohn's disease (n = 67) and ulcerative colitis (n = 60) in our trial registry, who received at least one infusion of VDZ between July 2014 and March 2015. Primary endpoint was clinical remission at week 54 (HBI \leq 4/ partial Mayo \leq 1). Secondary endpoints included clinical response rates (HBI/ partial Mayo drop \geq 3) and steroid-free clinical remission at weeks 30 and 54.

Using Non-Responder-Imputation (NRI) analysis, clinical remission and steroid-free remission rates after one year of therapy were 21% and 15% in Crohn's disease and 25% and 22% in ulcerative colitis, respectively. Patients with Crohn's disease who have not responded to vedolizumab by week 14 and patients with ulcerative colitis, who have not achieved remission at week 14, were less likely to achieve clinical remission after 54 weeks of treatment (7% probability in CD and 10% in UC).

Another purpose of this study was to investigate the presence of predictive factors for therapeutic response. Reductions in CRP-serum level in all IBD patients and a decline in faecal calprotectin in patients with ulcerative colitis at week 14 as compared to baseline were predictive for clinical remission at week 54. In long term, anti-TNF- α -naïve UC patients had a higher likelihood of entering clinical remission as compared with patients who had received anti-TNF- α or steroid therapy before.

In a separate analysis, further results regarding the meaning of patient-relevant endpoints in the therapy of IBD were found. Vedolizumab resolved the occurrence of hematochezia in approximately one third of the patients with a clinically active UC, which led to a significant increase in quality of life. This endpoint was reached without concomitant steroid medication in 28% of UC patients.

Overall, this study has demonstrated the moderate long-term effectiveness of vedolizumab in patients with active IBD in daily practice, who did not previously respond to immunomodulators and anti-TNF- α -antibodies. Patients who discontinued VDZ therapy could have achieved clinical remission at later time points of treatment. However, it is important to underline that the results of clinical trials often apply only for a limited patient group without considering the real-world situation. This might explain the substantial differences between results of our study and previous trials.

Clinical management of inflammatory bowel diseases should be re-evaluated constantly in prospective studies and needs optimization by additional or alternative treatment options. This will increase the likelihood of long-term remission and decrease the risk of therapy related adverse events.

2 Einleitung

Die Gastroenterologie als Teilgebiet der Inneren Medizin umfasst neben zahlreichen Erkrankungen der Leber, Gallenblase und Bauchspeicheldrüse auch jene des Magen-Darm-Traktes. Abgesehen von malignen Krankheitsbildern prägen häufig auch chronisch-entzündliche Erkrankungen den klinischen Alltag in diesem Fachbereich. Sie betreffen Menschen jeden Alters, führen oft zu starker Beeinträchtigung der Lebensqualität und erfordern eine meist langwierige Therapie. Darunter zählen insbesondere chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, welche zum jetzigen Zeitpunkt nicht vollständig heilbar sind. Dennoch haben die medikamentösen, operativen und supportiven Behandlungsstrategien inzwischen einen hohen medizinischen Stellenwert erreicht, der vielen Betroffenen ein nahezu beschwerdefreies Leben ermöglicht (Ko und Auyeung 2014).

2.1 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Zu den beiden häufigsten Erscheinungstypen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen zählen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Beide Entitäten stellen sich als chronische und rezidivierende Entzündung mit daraus resultierenden Funktionsstörungen des Gastrointestinaltraktes (GI-Trakt) dar (Baumgart und Sandborn 2012, Zhang und Li 2014).

2.1.1 Epidemiologie

CED gelten als Erkrankungen der modernen Gesellschaft und treten seit Mitte des letzten Jahrhunderts immer häufiger auf (Cosnes et al. 2011, Danese und Fiocchi 2011), insbesondere in den Industrienationen von Nordamerika und Europa (Burisch et al. 2013). In den Vereinigten Staaten von Amerika sind laut Hochrechnungen etwa 1,6 Millionen (Loftus 2016), europaweit zwischen 2,5 und 3,5 Millionen Menschen von CED betroffen (Burisch et al. 2013). Weltweit liegt die Zahl bei ca. 396 pro 100.000 Einwohner (Lakatos 2006). Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zeigen in Europa Prävalenzen zwischen 8 - 214 pro 100.000 bzw. 21 - 294 pro 100.000 Einwohnern. Die höchsten Inzidenzen mit mehr als 10 pro 100 000 Erkrankten wurden in Nordamerika, Nordeuropa und Großbritannien beschrieben (Cosnes et al. 2011). In

China galt Morbus Crohn bisher als seltene Erkrankung. Zheng et al. beschrieben allerdings einen deutlich steigenden Trend an Neuerkrankungen in den letzten 20 Jahren (Zheng et al. 2005). In Deutschland sind knapp 400.000 Menschen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen betroffen (Stallmach 2012). Die Zahlen der Patienten in vollstationärer Behandlung beliefen sich 2016 für MC und CU auf 26.733 bzw. 20.170 und sind seit dem Jahr 2000 um 17,1% bzw. 28,4% gestiegen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2016, Zugriff zuletzt am 10.02.2019). Da im dritten Lebensjahrzehnt die Inzidenz für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa mit einem medianen Erkrankungsalter von 29,5 bzw. 34,9 Jahren am höchsten ist, leiden vor allem junge Menschen während ihres gesamten Berufslebens an der Last der Erkrankung (Shivashankar et al. 2017). Aufgrund des frühen Erkrankungsalters und der steigenden Prävalenzen kommen zudem hohe Summen an Behandlungskosten zustande. Allein für MC-Patienten belaufen sich diese in Deutschland jährlich auf bis zu 3 Milliarden Euro. (Preiß et al. 2014). Prenzler et al. erwähnten in einer deutschlandweiten Studie zwischen 2006 und 2007 jährliche Behandlungskosten von durchschnittlich 3.767 Euro bzw. 2.478 Euro pro MC- bzw. CU-Patient (Prenzler et al. 2011).

2.1.2 Ätiologie

Die genauen Entstehungsmechanismen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sind nicht vollständig geklärt. Als generell ursächlich sind genetisch prädisponierende und umweltbedingte Faktoren, die zu einer dauerhaft überschießenden Immunantwort mit chronischer Entzündung bei Störung der gastrointestinalen Barriere führen (Podolsky 2002).

2.1.2.1 Genetische Faktoren

Die familiäre Häufung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen wies schon früh auf die Bedeutung genetischer Faktoren hin. Es wird eine erhöhte Konkordanz bei monozygoten Zwillingen (37,3% für MC; 10% für CU) beschrieben (Baumgart und Carding 2007, Orholm et al. 2000). Das „NOD2/CARD15-Gen“, welches sich auf Chromosom 16 befindet und 2001 von Ogura et al. erstmals beschrieben wurde, gilt als Risikogen für eine erhöhte Prädisposition des Morbus Crohn. Eine Genmutation im

NOD2-Gen führt zu einer gestörten Immunabwehr gegenüber im Darm befindlichen Bakterien sowie einer Veränderung des Mikrobioms (Ogura et al. 2001, Rosenstiel et al. 2009).

Die Ergebnisse sogenannter „genomweiter Assoziationsstudien“ beschreiben mittlerweile mehr als 200 bestätigte Risikogene für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und haben das Wissen über die molekularbiologischen Ursachen wesentlich erweitert (de Lange et al. 2017, Luo et al. 2017). Diese Genmutationen führen zur Interaktion von Mikroben mit dem Darm und durch verschiedene Variationen zu unterschiedlichen Phänotypen der beiden Erscheinungsformen (Cleynen et al. 2016). Einige dieser Genloki stehen zudem in Verbindung mit anderen immunvermittelten Erkrankungen wie Psoriasis, Diabetes mellitus und rheumatoider Arthritis. (Jostins et al. 2012, Liu et al. 2015).

2.1.2.2 Umweltbedingte Faktoren

Während Nordamerika und Nordeuropa die höchsten Inzidenzen aufweisen, treten CED in den Entwicklungsländern vergleichsweise selten auf. Sozioökonomische Faktoren wie Einwohnerdichte, Unterschiede im Lebensstil und umweltschädliche Stoffe (z.B. Schwefel- und Stickstoffdioxid) legen die Vermutung für ein häufigeres Auftreten in den städtischen gegenüber den ländlichen Regionen nahe (Ananthakrishnan et al. 2011, Ponder und Long 2013, Soon et al. 2012).

Als wichtiger Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zählt der Tabakkonsum. Bei Colitis ulcerosa scheint er als protektiv zu wirken, hingegen hat er beim Morbus Crohn eine deutlich negative Auswirkung mit vermehrten Krankheitsschüben, gesteigerter Rezidivgefahr und erhöhter Notwendigkeit für chirurgische Eingriffe (Danese et al. 2004). Zu vielen weiteren Umwelteinflüssen zählen u.a. gastrointestinale Infektionen, Stillen (Ponder und Long 2013), die Einnahme von Antibiotika, NSAR oder oraler Kontrazeptiva, Ernährungsumstellungen und mentaler Stress (Frolkis et al. 2013).

2.1.3 Pathogenese und Befallsmuster

Die genetischen und umweltbedingten Faktoren haben einen negativen Einfluss auf das Immunsystem des Darmes. Die physiologische Darmschleimhaut schützt sich vor schädlichen Einflüssen durch eine komplexe, mehrschichtige Barriere aus einer

Epithelzellschicht und aufgelagertem antibakteriellen Mukus. Diese intestinale Barriere wird u.a. durch mangelnden Wiederaufbau des intestinalen Epithels und reduzierter Bildung antimikrobieller Peptide beeinträchtigt. Endoplasmatischer Retikulumstress, gestörte Autophagieprozesse und eine erhöhte Permeabilität des Darmepithels ermöglichen das verstärkte Eindringen luminaler Bakterien und deren Bestandteile. Die folgende Entzündungsreaktion basiert auf einer verminderten angeborenen und gesteigerten adaptiven Immunregulation (Antoni et al. 2014, Khor et al. 2011, Wehkamp et al. 2016).

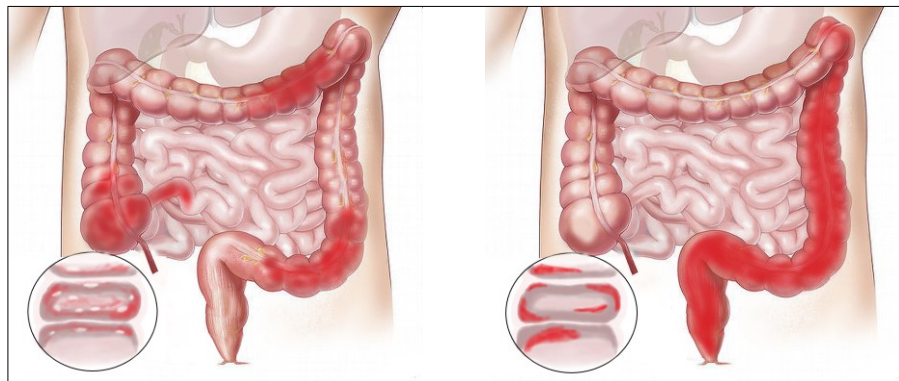


Abbildung 1. Befallsmuster von Morbus Crohn (links) und Colitis ulcerosa (rechts);
Abb.-Quelle: <https://pixabay.com/de/photos/intestine/> - Zugriff zuletzt am 09.01.2019.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa weisen Unterschiede im klinischen und histopathologischen Befallsmuster auf. Morbus Crohn erstreckt sich über den gesamten GI-Trakt von Mund bis Anus, allerdings durch einen segmental-diskontinuierlichen Befall. Die transmurale Infiltration der Darmwand durch Lymphozyten und Makrophagen beginnt meist im terminalen Ileum. Es finden sich häufig aphtoide und epitheloidzellige Granulome vor. Zum Zeitpunkt der Diagnose-sicherung ist in einigen Fällen auch der obere GI-Trakt betroffen, insbesondere bei Krankheitsbeginn im Kindesalter (Annunziata et al. 2012, Duchmann et al. 1999, Van Limbergen et al. 2008). Klassischerweise beschränkt sich die Colitis ulcerosa auf das Kolon und breitet sich vom Rektum ausgehend kontinuierlich nach oral aus. Die Entzündung der Darmschleimhaut ist hierbei oberflächlich und betrifft nur die Mukosa und Submukosa. Im Gegensatz zum Morbus Crohn sind die Ulzerationen unscharf begrenzt und im histologischen Bild die Kolonkrypten von Mikroabszessen

gekennzeichnet (Danese und Fiocchi 2011, Duchmann et al. 1999) (siehe Abb. 1). Bei aktiver Colitis ulcerosa sind Veränderungen der Kolonschleimhaut endoskopisch sichtbar als Erytheme oder Granulationen. Ödeme bedingen den Verlust des Gefäßmusters, Erosionen oder Ulzera führen zu Spontanblutungen (Rameshshanker und Arebi 2012). Die diskontinuierliche Ausbreitung beim MC ist durch den Wechsel von entzündeter und normaler Darmschleimhaut gekennzeichnet (engl. „skip lesions“). Desweiteren verlaufen die Ulzerationen oft längsförmig und erscheinen wie „Schnecken Spuren“ (engl. „snail-tracks“), fissurale Ulzerationen können zu einem pflastersteinartigen Relief führen. Sie sind gegenüber den oberflächlichen Ulzera bei CU tiefer und begünstigen die Bildung von Fistelgängen und Strikturen (Fefferman und Farrell 2005, Nikolaus und Schreiber 2007). Die verschiedenen Läsionen entstehen beim MC durch eine herdförmig ausgedehnte Entzündung auf gesunder Schleimhaut, während bei der CU die Ulzera und Kryptenabszesse auf Boden der entzündeten Darmschleimhaut entstehen. Epitheloidzellige Granulome sind kennzeichnend für Morbus Crohn und treten laut Sands bei 15 bis 60% der Patienten auf. Bei Colitis ulcerosa können rupturierte Kryptenabszesse als Mikrogranulome fehlinterpretiert werden (Sands 2004).

2.1.4 Klinik

2.1.4.1 Symptomatik

Das klinische Bild wird stark durch die entzündlichen Prozesse im Gastrointestinaltrakt geprägt. Abdominelle Beschwerden wie Diarrhö und Bauchschmerzen sowie Fieber und Gewichtsabnahmen deuten auf das Vorliegen einer CED hin, können aber auch bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen wie Zöliakie oder bakteriellen Gastroenteritiden auftreten. Anhaltende bzw. dauerhafte Durchfälle sprechen eher für chronisch-entzündliche als für infektiöse Darmerkrankungen. Knapp 90% der Patienten mit Colitis ulcerosa klagen über blutig-schleimige Stühle. Häufiger und nächtlicher Stuhldrang sowie krampfartige Bauchschmerzen gefolgt von Tenesmen werden ebenso beschrieben (Stange et al. 2008). Während beim Morbus Crohn für gewöhnlich neben Dickdarm- auch Dünndarmabschnitte betroffen sein können, tritt dies bei der Colitis ulcerosa typischerweise nicht auf. Ausgenommen ist die „backwash ileitis“, bei der auch das terminale Ileum befallen ist und die Differenzierung zwischen

MC und CU erschwert wird. Bei der körperlichen Untersuchung des Abdomens ist bei Patienten mit Morbus Crohn häufig eine druckschmerzhaft Walze im rechten unteren Quadranten zu tasten (Baumgart und Sandborn 2007). Der Krankheitsbeginn ist in der Regel schleichend und neben der chronischen, unblutigen Diarrhö können je nach Befallsmuster klinische Zeichen eines Malabsorptionssyndroms vorkommen. Vor allem bei Manifestation in der Kindheit wird dies neben der anämischen und kachektischen Erscheinung durch Wachstumsstörungen und einer verzögerten Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale bemerkbar. Anale oder perianale Fissuren und Fisteln, intestinale Stenosen und anorektale Abszesse sind ebenso kennzeichnend und oftmals erste Symptome beim Morbus Crohn (Langholz et al. 1997, Lichtenstein et al. 2009).

2.1.4.2 Krankheitsverlauf

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen können in drei Schweregrade nach mild, moderat und schwer eingeordnet werden. Der Krankheitsverlauf hingegen ist nicht immer eindeutig abzuschätzen. Epidemiologische Studien aus Norwegen weisen auf vier verschiedene Formen hin, die im Verlauf sehr wahrscheinlich auftreten. Solberg et al. haben den 10-Jahres-Verlauf bei CU-Patienten untersucht, Henriksen et al. den 5-Jahres-Verlauf bei MC-Patienten (Henriksen et al. 2007, Solberg et al. 2009). Demzufolge weisen viele Patienten entweder initial schwere akute Schübe mit niedriger Krankheitsaktivität in den Folgejahren auf sowie umgekehrt sehr niedrige Aktivität zu Beginn und fulminante Schübe im Verlauf. Bei anderen Patienten verläuft die Erkrankung entweder chronisch aktiv oder mit wechselhaften Phasen von kompletter Beschwerdefreiheit und Krankheitsaktivität (Lange und Stallmach 2014).

Bei schweren Verläufen können Komplikationen auftreten, die sich meist ungünstig auf die Prognose auswirken. CU-Patienten mit andauernden Hämatochezien leiden oftmals zusätzlich unter Anämien. Ebenso gefürchtet ist das toxische Megacolon mit Gefahr der Perforation, was insbesondere bei linksseitigem Befall mehrfach beschrieben wurde und schwere Blutungen verursachen kann (Dignass et al. 2011, Stallmach et al. 2014). Perianale Fisteln, Strikturen, Obstruktionen, Stenosen, Abszesse sowie Mangelerscheinungen durch Malabsorption im Dünndarm sind häufige Komplikationen bei MC-Patienten. Langfristig gesehen bestehen für Morbus

Crohn und Colitis ulcerosa zudem ein höheres Erkrankungsrisiko für kolorektale Karzinome (Baumgart und Sandborn 2007, Dignass et al. 2010).

2.1.4.3 Krankheitsaktivität

Es gibt zahlreiche Scoring-Systeme, die zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Therapieansprechen herangezogen werden. Neben dem „Crohns Disease Activity Index“ (CDAI) als bekanntester Score hilft der „Harvey-Bradshaw-Index“ (HBI) zur vereinfachten Einschätzung der Krankheitssituation beim Morbus Crohn. Er umfasst klinische Parameter wie Allgemeinbefinden, Bauchschmerzen, Stuhlfrequenz- und Konsistenz sowie abdominelle Resistenzen und Komplikationen bzw. extraintestinale Manifestationen. (Harvey und Bradshaw 1980, Stallmach et al. 2016b). Der Mayo-Score als Aktivitätsindex bei Colitis ulcerosa wird anhand der Stuhlfrequenz, des rektalen Blutabgangs, der globalen Beurteilung des Arztes (PGA) und dem endoskopischen Befund gemessen. Beim partiellen Mayo-Score fehlt die endoskopische Beurteilung (Lewis et al. 2008, D’Haens et al. 2007). Der „Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease“ (SES-CD) und „Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity“ (UCCIS) sind endoskopische Scores zur Quantifizierung der mukosalen Krankheitsaktivität bei CED (Ket et al. 2015).

2.1.4.4 Extraintestinale Manifestationen

Bei über 25% der CED-Patienten treten extraintestinale Manifestationen auf, selten sogar bereits vor Ausbruch der Grunderkrankung. Sie haben zudem einen negativen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität. Die pathogenetischen Mechanismen sind nicht vollständig geklärt. Vermutlich spielen autoimmunbedingte Prozesse und zirkulierende Zytokine eine wichtige Rolle (Das 1999, Dignass et al. 2011). Prinzipiell kann jedes Organ oder Organsystem betroffen sein, worunter vor allem die Gelenke, Augen, Haut, Nieren, Leber und Gallengänge sowie das Gefäßsystem gehören. Die extraintestinalen Begleiterscheinungen werden nach reaktiv und autoimmunbedingt differenziert. Zu den reaktiven Erkrankungen zählen Arthritis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphthosa, Iritis und Uveitis. Diese werden häufig mit der entzündlichen Krankheitsaktivität des Darmes assoziiert.

Als autoimmunbedingte Erkrankungen gelten die ankylosierende Spondylitis, die primär biliäre Zirrhose, Alopecia areata sowie autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), welche sich als chronische Entzündung und Fibrosierung der intra- und extrahepatischen Gallenwege manifestiert und häufiger männliche Patienten betrifft, ist eng mit CED assoziiert (Danese et al. 2005). Knapp 75% der an PSC Erkrankten weisen eine CU auf, jedoch entwickeln umgekehrt lediglich 2 bis 7% der CU-Patienten und etwa 1% der MC-Patienten eine PSC im Verlauf (Bambha et al. 2003, Bernstein et al. 2001).

2.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik basiert auf der Anamnese, körperlichen Untersuchung, Einstufung der klinischen Symptomatik, dem Verlauf und der Kombination verschiedener apparativer und laborchemischer Methoden (Preiß et al. 2014). Zwischen Erstkontakt und Diagnosestellung liegen oft mehrere Monate, wodurch wertvolle Zeit für adäquate Therapiemaßnahmen verloren geht. Eine konsequente und frühzeitige Behandlung in den ersten Krankheitsmonaten ist für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend, um Komplikationen und das Risiko chirurgischer Eingriffe zu minimieren (Lange und Stallmach 2014). Die ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung liefern Informationen über erstmaliges Auftreten, Art, Schwere und Verlauf der abdominalen Symptomatik und sind für die weitere Diagnostik wegweisend. Ebenso wichtig sind Angaben zur Reiseanamnese, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Medikamenteneinnahme und Risikofaktoren wie Rauchen oder positive Familienanamnese.

Neben dem kleinen Blutbild gehören zur initialen Labordiagnostik auch Entzündungswerte, Transaminasen, Cholestaseparameter sowie Eisen- und Nierenwerte. Das Serum-CRP ist im akuten Krankheitsschub meist erhöht, als Zeichen chronischer Entzündung manifestieren sich beim Morbus Crohn häufig eine Anämie oder eine Thrombozytose im Blutbild. Fäkale Neutrophilenmarker wie Calprotectin oder Lactoferrin werden im Falle einer intestinalen Entzündung im Stuhl ausgeschieden und haben eine hohe Sensitivität für die Diagnose einer CED. Zum Ausschluss infektiöser Kolitiden wird auf darmpathogene Keime wie *Escherichia coli* und *Clostridium difficile* getestet, das Zytomegalie-Virus kann zu einer Komplikation bei steroidrefraktären Verläufen werden (Preiß et al. 2014).

Die transabdominelle Sonografie kann durch einen erfahrenen Untersucher bereits vor endoskopischen oder anderen apparativen Verfahren sinnvoll sein. Nicht nur, um entzündete Bereiche in Dünn- und Dickdarm, sondern auch Stenosen, Fisteln und Abszesse zu identifizieren, wie es häufig beim Morbus Crohn der Fall ist (Boirivant und Cossu 2012, Stange et al. 2006). Eine MRT-Enterografie oder notfallmäßige Computertomografie ist zur Erkennung der genannten Komplikationen der Sonografie jedoch insgesamt überlegen (Potthast et al. 2002).

Die Endoskopie gilt in der Gastroenterologie als sehr hilfreiches diagnostisches Mittel. Sie ist zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen von hohem Wert. Beim Morbus Crohn ist zusätzlich zur Ileokoloskopie initial eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie indiziert, um die Ausbreitung im gesamten GI-Trakt beurteilen zu können. Sigmoidoskopien sind aufgrund der vom Rektum ausgehenden Entzündung bei schweren Schüben einer Colitis ulcerosa in vielen Fällen zur vorläufigen Beurteilung ausreichend. Biopsien aus sechs verschiedenen Darmsegmenten, die während des endoskopischen Eingriffs genommen werden, lassen mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Nachweis typischer histopathologischer Veränderungen zu (siehe Kapitel 2.1.3). MC- und CU-Patienten mit langjährigem Krankheitsverlauf scheinen ein höheres Risiko zur Entwicklung kolorektaler Karzinome als die Normalbevölkerung zu haben. Die Koloskopie hilft zur Detektion von Dysplasien, gilt als Goldstandard für die Verlaufskontrolle und wird je nach Leitlinie und Risikoprofil 8 Jahre nach Erkrankungsbeginn alle 1 bis 5 (ECCO) oder alle 1 bis 2 Jahre (DGVS) durchgeführt (Annese et al. 2013, Dignass et al. 2011, Wehkamp et al. 2016).

2.1.6 Therapie

Ebenso wichtig wie die frühzeitige Diagnosesicherung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ist deren zielgerechte Behandlung. Es existieren für beide Entitäten komplexe medikamentöse und operative Therapiestrategien, die sich in den letzten Jahrzehnten etabliert und stetig verbessert haben. Jeder Patient wird individuell in Abhängigkeit vom klinischen Befallsmuster, Schweregrad und Verlauf der Erkrankung behandelt, um sowohl hohe Behandlungskosten als auch nebenwirkungsreiche Dauertherapien oder komplizierte Verläufe zu verhindern (Wehkamp et al. 2016). Die

medikamentöse Therapie wird an die klinische Situation angepasst, Induktion und Erhaltung von Remission erfolgen sequentiell. Diese Strategie soll Kontrolle über die chronische Entzündung und Heilung funktioneller Defekte der Darmwand ermöglichen. Bei der Behandlung von CED wird allgemein ein akzeleriertes „step-up-Konzept“ angewandt: Hier werden zunächst Basistherapeutika verwandt, bei nicht ausreichender Wirkung erfolgt eine Steigerung der Therapieintensität durch den Einsatz von Medikamenten der nächsten Stufe. In Einzelfällen kommt das sogenannte „top-down-Konzept“ zur Anwendung. Hierbei werden zur Induktion einer raschen Remission sehr potente, aber auch nebenwirkungsreiche Substanzen verwandt, die nach klinischer Besserung reduziert werden. In vielen Studien besteht ein klarer Konsens in Hinblick auf eine schnelle und steroidfreie Remission sowie einer geringen Rezidivgefahr durch eine frühe und intensiviertere Kombinationstherapie, beispielsweise mit Azathioprin und Infliximab (D'Haens et al. 2008, Panaccione et al. 2014). Verglichen zur klassischen step-up-Strategie soll das top-down-Konzept effektiver sein und schwerwiegende Komplikationen verhindern (siehe Abbildung 2). Dennoch sind die Zweifel über diese Methode nicht unbegründet, da das Risiko unerwünschter Ereignisse wie Infektionen und Malignome bei simultaner Anwendung von Immunsuppressiva und Biologicals höher erscheint (Stallmach et al. 2010).

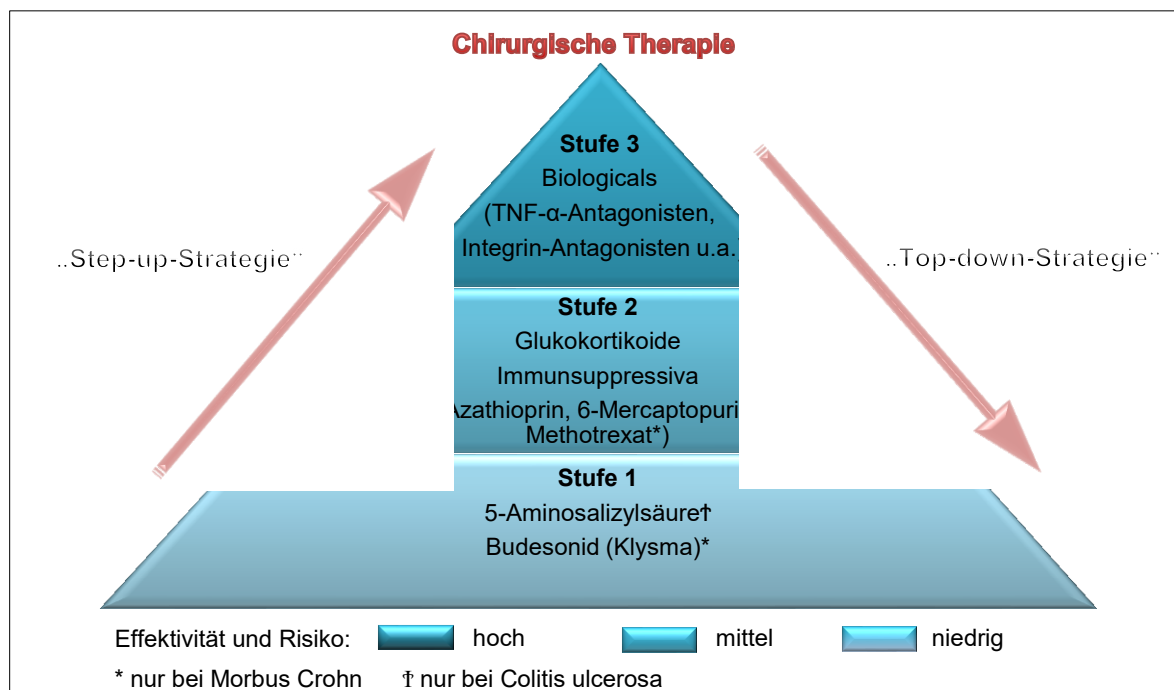


Abbildung 2. step-up-Therapie vs. top-down-Therapie, (Velayos und Sandborn 2007).

Beim Morbus Crohn mit leichter Aktivität wird vorzugsweise Budesonid oder Mesalazin (5-Aminosalizylsäure) eingesetzt. Bei mittel- bis hochgradiger Krankheitsaktivität werden Glukokortikoide wie Prednison systemisch (oral oder intravenös) verabreicht. Glukokortikoide gelten seit Langem als sehr wirksam zur raschen Symptomlinderung und Remissionsinduktion bei CED (Truelove und Witts 1955). Allerdings sind sie zur dauerhaften Remissionserhaltung aufgrund des starken Nebenwirkungsprofils ungeeignet (Sohrabpour et al. 2010).

Bei der mild bis moderaten Form der Colitis ulcerosa werden zur Remissionsinduktion als Mittel der Wahl Aminosalizylate wie Mesalazin oder Sulfasalazin angewandt, die häufig als Kombination oral und rektal bei ausgedehntem Befall verabreicht werden und zudem remissionserhaltend sind. Bei höherer Krankheitsaktivität kommen auch hier Steroide zum Einsatz. Bei moderat bis schweren und chronischen Verläufen eignen sich Immunmodulatoren wie Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin u.a.) zur Remissionserhaltung. Der Einsatz des Folsäureantagonisten Methotrexat (MTX), welcher üblicherweise als Zytostatikum in der Chemotherapie Verwendung findet, ist zur Remissionsinduktion bei aktivem und Remissionserhaltung bei inaktivem MC angezeigt und führt laut Lichtenstein et al. zu schnellerem klinischen Ansprechen als durch Azathioprin (AZA) oder 6-Mercaptopurin (6-MP) (Lichtenstein et al. 2006). Calcineurininhibitoren sind bei hospitalisierten CU-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität relativ schnell wirksam und effektiv (steroidrefraktäre Colitis, fulminante Colitis, toxisches Megakolon). Sie werden jedoch nicht zur Langzeittherapie genutzt, da sie toxische Nebenwirkungen sowie eine erhöhte Gefahr opportunistischer Infektionen aufweisen. Bei MC-Erkrankten mit perianalen Fisteln können in Einzelfällen Cyclosporin A und andere Immunmodulatoren eingesetzt werden (Feuerstein und Cheifetz 2014, Lichtenstein et al. 2006, Quan et al. 1997).

Seit Ende des 20. Jahrhunderts haben neuartige Wirkstoffe, genannt „Biologicals“, einen wichtigen Stellenwert in der Therapie eingenommen. Mit der Einführung von Antikörpern gegen den Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) als erste Gruppe der Biologika hat sich die Therapie bei CED substantiell verändert. Das Zytokin TNF- α wurde seit Langem als entscheidend bei der Pathogenese diskutiert und durch anti-TNF- α -Antikörper in seiner Biosynthese und proinflammatorischen Wirkung inhibiert (Armstrong et al. 1997). Der erste TNF- α -Blocker Infliximab wird bei mittelgradig bis schweren Verläufen einer aktiven CU- oder MC-Erkrankung intravenös verabreicht. Es

ist zur Induktions- und Erhaltungstherapie geeignet und vermeidet eine übermäßige Steroideinnahme des Patienten. Mehrere Studien konnten eine ähnliche Effektivität für die subkutan applizierten Antikörper Adalimumab und Golimumab bestätigen. TNF- α -Blocker gelten daher als sinnvollere Strategie zur dauerhaften Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität verglichen zur Langzeittherapie mit Steroiden und Immunsuppressiva (Colombel et al. 2007, Rutgeerts et al. 2005, Sandborn et al. 2014b).

Zu einer weiteren Substanzklasse unter den „Biologicals“ zählen die Integrin-Antagonisten, welche zunehmend eine Alternative zu TNF- α -Antagonisten bei Therapieversagen oder Auftreten unerwünschter Nebeneffekte darstellen. Vedolizumab ist ein solcher Integrin-Antagonist und wird im Rahmen dieser Arbeit in Kapitel 2.2 ausführlicher beschrieben.

Operative Maßnahmen sind vor allem notfallmäßig bei lebensbedrohlichen Komplikationen wie Perforationen, Abszessbildungen mit Sepsis oder schweren Blutungen indiziert. Elektive Eingriffe wie Kolektomien oder rektale Resektionen werden bei Dysplasien und Karzinomen sowie therapierefraktären Verläufen oder Intoleranz der bisherigen Medikation vorgenommen. (Berg et al. 2002, Larson und Pemberton 2004).

Prinzipiell sollte jedoch die Indikation chirurgischer Maßnahmen zeitgerecht erfolgen und nicht als Versagen der bisherigen Therapie gewertet werden. Junge Patienten profitieren beispielsweise bei einer kurzstreckigen stenosierenden Ileitis eher von einer Operation anstelle einer Immunsuppression (Lamprecht et al. 2015).

2.1.6.1 Krankheitsverlauf unter Steroidgabe

Glukokortikoide wie Prednison und Budesonid wirken entzündungshemmend und führen zur raschen Symptomlinderung. Allerdings führt nicht jede Steroidtherapie zum gewünschten Erfolg. Patienten mit MC und CU, die Glukokortikoide über einen Monat oral bzw. 7 bis 10 Tage intravenös erhalten, jedoch kein klinisches Ansprechen zeigen, werden als steroidrefraktär bewertet. Demgegenüber bedeutet ein steroidabhängiger Verlauf, dass die Patienten zuerst auf die Steroidtherapie ansprechen und bei einem Ausschleichversuch oder Abbruch rückfällig werden. Zur Symptomkontrolle ist die erneute Steroidgabe von 10 bis 30 mg pro Tag erforderlich.

(Faubion et al. 2001, Munkholm et al. 1994). AZA, 6-MP und MTX, aber auch die TNF- α -Antagonisten sind bei steroidrefraktären- oder abhängigen Verläufen häufig als Dauertherapie sowohl einzeln als auch in Kombination wirksam (Panaccione et al. 2014).

2.1.6.2 Nebenwirkungen

Die dauerhafte Gabe von Steroiden kann zu vielen kurz- und langwierigen Nebenwirkungen führen, weshalb immer auf eine konsequente Begrenzung der Behandlung geachtet werden muss. Dennoch sind Manifestationen wie Osteoporose, Muskel- und Hautatrophie, Steroidakne, Vollmondgesicht, Bluthochdruck, Hyperglykämie, psychische Veränderungen und viele andere möglich. Immunsuppressiva bergen ebenso eine Reihe leichter bis schwerwiegender Risiken. Schwindel, Kopfschmerzen und fieberähnliche Symptome, aber auch gravierende Infektionen, Leber- und Nierenschäden, Pankreatitis oder Myelosuppression sind häufige Gründe für den Therapieabbruch unter AZA, 6-MP oder Methotrexat (McLean und Cross 2014, Siegel 2011). Der längere Gebrauch von TNF- α -Antagonisten kann mit diversen dermatologischen Manifestationen, Arthralgien und allergischen Reaktionen nach Infusionen oder Injektionen assoziiert sein (Brandse et al. 2015). Das Risiko opportunistischer Infektionen viraler, bakterieller, pilzartiger oder parasitärer Genese durch die Einnahme von Biologicals ist insgesamt nicht höher als bei Immunsuppressiva oder Steroiden, es besteht dennoch ein erhöhtes Risiko für Tuberkulose. Immunsuppressiva und TNF- α -Blocker, insbesondere in Kombination können die Bildung von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen, Hauttumoren und weiteren malignen Prozessen begünstigen. Eine Risikobewertung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse bei der medikamentösen Langzeitbehandlung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung ist daher unbedingt notwendig (Stallmach et al. 2010).

2.2 Vedolizumab

In den Neunziger Jahren wurde die Wirkweise von Arzneistoffen untersucht, die selektiv Adhäsionsmoleküle bzw. Integrine hemmen. Mittlerweile gelten Integrin-Antagonisten wie Vedolizumab oder Natalizumab bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen als effektive Therapiealternativen. Integrine wie „ β_7 “ und „ β_1 “ werden von T-Lymphozyten exprimiert und funktionieren als Adhäsionsrezeptoren bei der Interaktion von Zellen untereinander sowie mit extrazellulärer Matrix. Zur Subfamilie der β_7 -Integrine gehören „ $\alpha_E\beta_7$ “ und „ $\alpha_4\beta_7$ “, die als Mediatoren diverse Funktionen für das mukosale Immunsystem haben (siehe Abbildung 3). Während $\alpha_E\beta_7$ die Bindung zwischen T-Zellen und E-cadherin auf Epithelzellen vermittelt, sorgt $\alpha_4\beta_7$ für die Migration von Lymphozyten in das Darm- und Lymphgewebe. Die daraufhin überschießende Immunantwort der Darmschleimhaut ist der Grund, weshalb dieses Integrin eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen spielt (Schweighoffer et al. 1993, Tidswell et al. 1997).

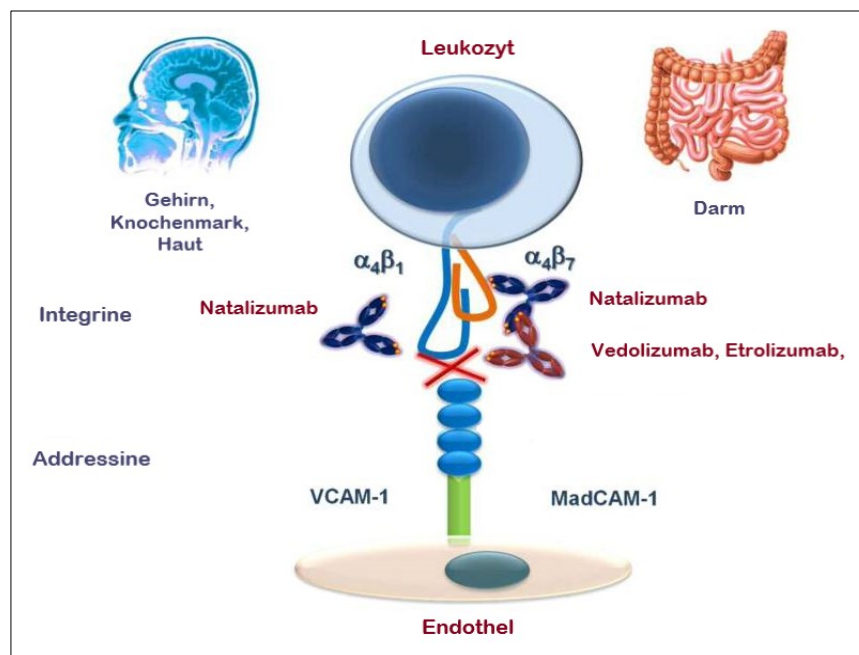


Abbildung 3. Wechselwirkung zwischen Integrin-Antagonisten und an Leukozyten befindlichen Integrinen, (Verstockt et al. 2018).

Hestersberg et al. haben 1996 mit „ACT-1“ einen monoklonalen Antikörper und Vorreiter von Vedolizumab beschrieben, bei dem $\alpha_4\beta_7$ ein neues, organspezifisches Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit CED darstellte. Die Entzündung im GI-Trakt bei Primaten mit Colitis ulcerosa konnte selektiv und potent reguliert werden (Hesterberg et al. 1996).

Vedolizumab, früher bekannt als „LDP-02“ oder „MLN02“ (Millennium Pharmaceuticals Takeda, Cambridge, MA, USA), ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper und seit Mai 2014 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur auch in der EU zugelassen. Es ist spezifisch gegen das Integrin $\alpha_4\beta_7$ gerichtet, das überwiegend von $CD4^+$ - und $CD8^+$ -T-Zellen des intestinalen Immunsystems exprimiert wird. Durch seine Bindung an T-Lymphozyten befindlichem $\alpha_4\beta_7$ inhibiert es dessen Interaktion mit dem primären Liganden MAdCAM-1, welcher größtenteils auf den Endothelzellen der Blutgefäße und Lymphknoten im GI-Trakt vorkommt (siehe Abbildung 4). Letztlich minimiert VDZ durch seine hemmende Wirkung den Nachschub von Leukozyten in das entzündete Darmgewebe (Soler et al. 2009, Stallmach et al. 2016a).

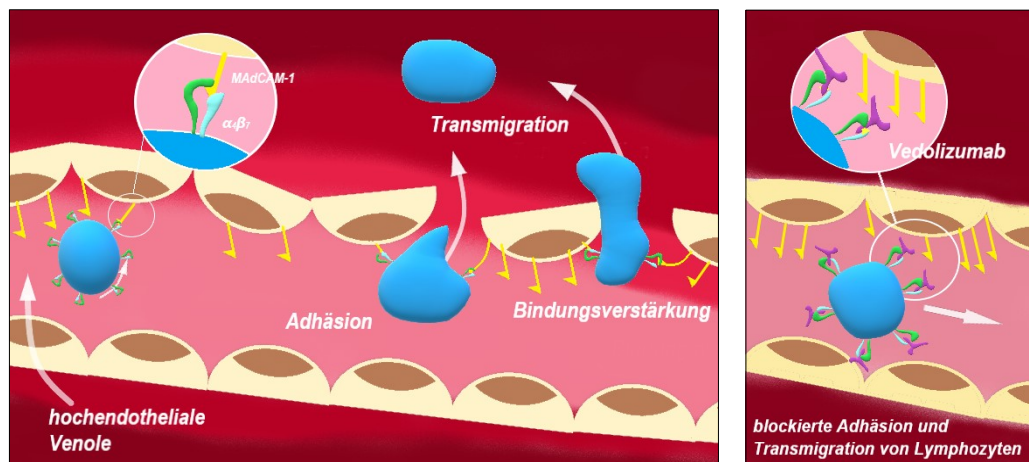


Abbildung 4. Entzündungsreaktion - freie Interaktion zwischen $\alpha_4\beta_7$ und MAdCAM-1 (links) und reduzierte Entzündungsreaktion durch VDZ (rechts), (Stallmach et al. 2016a)

Die Zulassungskriterien von Vedolizumab wurden anhand von Phase 3-Studien untersucht. In den sogenannten „GEMINI-Studien“ I bis III konnten signifikante Aussagen über die Effektivität und Sicherheit von VDZ bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa mit moderat bis schwerer Krankheitsaktivität getroffen werden. Ähnlich wie in den Zulassungsstudien traten auch in unserer Studie während

des Beobachtungszeitraumes unerwünschte Ereignisse unter den Patienten auf (Stallmach et al. 2016b). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten neben Exazerbation der Grunderkrankung Infektionen wie Nasopharyngitis und grippeähnliche Beschwerden, Arthralgien, Arthritis, Müdigkeit, Hautausschläge und Kopfschmerzen. Von Infektionen durch *Clostridium difficile*, Pneumonien oder anderen ernsthaften Komplikationen wurde nur vereinzelt berichtet, diese gelten als seltene unerwünschte Ereignisse (Feagan et al. 2013, Sandborn et al. 2013, Sands et al. 2014, Stallmach et al. 2016b).

Natalizumab zeigte als erster Integrin-Antagonist eine Therapieeffektivität beim Morbus Crohn. Der Gebrauch ist jedoch durch ein erhöhtes Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie und Reaktivierung des JC-Virus streng limitiert (Shelton et al. 2015).

2.2.1 Die GEMINI-Studien

Die GEMINI I-Studie hat die Effektivität von Vedolizumab bei Patienten mit moderat bis schwer aktiver Colitis ulcerosa bewertet. 895 Patienten, bei denen eine Behandlung mit Steroiden, Immunsuppressiva und TNF- α -Antagonisten erfolglos war, wurden in die randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie eingeschlossen. Zwei Kohorten, wovon eine randomisiert mit VDZ oder Placebo und die andere unverblindet mit VDZ therapiert wurde, waren Bestandteil der sechswöchigen Induktionsstudie. Bei der Randomisierung wurde zusätzlich darauf geachtet, wie viele Patienten Steroide und Immunsuppressiva als Ko-Medikation fortlaufend erhielten sowie zuvor bereits mit TNF- α -Blocker behandelt worden sind („anti-TNF- α -erfahren“) oder nicht („anti-TNF- α -naiv“). In der anschließenden Erhaltungsstudie erhielten die Patienten mit klinischem Ansprechen zur sechsten Woche weiterhin randomisiert entweder alle vier oder acht Wochen eine Vedolizumab-Infusion oder Placebo. Nach 52 Wochen erreichten etwa 42% bzw. 45% der Patienten, welche die Therapie mit VDZ alle acht bzw. vier Wochen fortsetzten klinische Remission (Mayo Clinic Score ≤ 2 ; kein Subscore > 1), während dieses Ziel nur bei ca. 16% der Patienten unter Placebo eintrat ($p < 0,001$). Die Induktions- und Erhaltungstherapie unter Vedolizumab war anhand dieses signifikanten Unterschiedes effektiver als unter Placebo (Feagan et al. 2013, Schreiber et al. 2015).

Analog zu GEMINI I wurde die GEMINI II-Studie an 1115 Patienten mit Morbus Crohn durchgeführt. Zu Woche 52 waren 39% ($p < 0,001$) und 36% ($p = 0,004$) der Patienten in klinischer Remission ($\text{CDAI} \leq 150$), die alle acht bzw. vier Wochen VDZ erhielten und klinisches Ansprechen in der Induktionsstudie zeigten. Gegenüber der Remissionsrate von 22% unter Placebo erwies sich dieser Unterschied als signifikant. Es stellte sich allerdings nicht bei allen Endpunkten ein signifikanter Unterschied in der Behandlung mit Vedolizumab oder Placebo heraus. Sandborn et al. schlussfolgerten daraus, dass das Erreichen von Remission durch die Behandlung mit VDZ bei aktivem Morbus Crohn wahrscheinlicher als durch Placebo ist, jedoch ein höheres Risiko unerwünschter Ereignisse besteht (Sandborn et al. 2013).

Es wurde eine weitere Studie (GEMINI III) an 416 Patienten mit MC durchgeführt. Primärer Endpunkt dieser placebokontrollierten, doppelblinden Phase 3-Studie war die klinische Remissionsrate nach sechs Wochen VDZ-Therapie bei den Patienten, die auf eine vorherige Anti-TNF- α -Therapie nicht ansprachen. Es stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gabe von Placebo (12%) oder Vedolizumab (16%) nach 6 Wochen heraus ($p < 0,433$). Erst zu Woche 10 war der Anteil der Patienten mit bisher erfolgloser Anti-TNF- α -Therapie und klinischer Remission unter VDZ gegenüber Placebo wiederum signifikant höher ($p = 0,001$) (Sands et al. 2014).

2.3 Therapiebedingungen in klinischen Studien und täglicher Praxis

Die Wirksamkeit neuer Arzneistoffe und Behandlungskonzepte wird vor der Zulassung unter strengen Kriterien in klinischen Studien geprüft. Dabei hängen die Resultate vor allem vom „Setting“ bzw. den Bedingungen ab, unter denen die Patienten über einen bestimmten Zeitraum in diesen Studien untersucht werden. So gewähren randomisierte kontrollierte Studien zwar einen hohen Evidenzgrad, deren Ergebnisse spiegeln jedoch in vielen Fällen nicht die Situation des klinischen Alltags wider. Das ist durch verschiedene Faktoren zu begründen: Innerhalb klinischer Studien sind die Erfolgsquoten der Therapie meist höher als unter Praxiserprobung. Die vergleichsweise kurzen zeitlichen Abstände der Verlaufsbeobachtungen erlauben jedoch selten Aussagen über langfristige Effekte. Unter ambulanter Betreuung führen hingegen oftmals die mangelnde oder gar fehlende Einhaltung des Behandlungsplans

sowie Übereinkunft zwischen Patient und Behandler zu einem schlechten Outcome mit erhöhtem Rezidivrisiko (Gies et al. 2010, Graham 2000, Kane et al. 2003).

Die GEMINI-Studien haben die klinische Wirksamkeit von Vedolizumab bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa über einen Zeitraum von zwei Jahren getestet. Studien über den Heilerfolg in täglicher Praxis (engl. „real-world studies“) wurden zu diesem Zeitpunkt lediglich über einen Zeitraum von 14 Wochen durchgeführt. Kenntnisse aus Langzeitdaten lagen nicht vor (Amiot et al. 2016, Baumgart et al. 2016, Shelton et al. 2015, Stallmach et al. 2016b, Vivio et al. 2016).

Der Großteil ambulant betreuter Patienten mit CED erfüllt nicht die Einschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien, bei denen neue Behandlungskonzepte im Blickpunkt stehen. Dadurch gilt der Therapieeffekt nur für eine klar definierte Studienpopulation. Damit die Ergebnisse klinischer Studien einen allgemeingültigen Wert besitzen, müssen die Transparenz des Studiendesigns und die Auswahlkriterien sinnvoll festgelegt werden (Ha et al. 2012). Es ist in jedem Falle bedeutsam, in klinischen Studien die Situation des täglichen Alltags zu berücksichtigen, damit vor allem der langfristige klinische Nutzen einer Behandlung für ein breites Patientenspektrum gilt.

3 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die Langzeiteffektivität von Vedolizumab, einem $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Antagonisten, bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter realen Praxisbedingungen zu bestimmen.

Die Zulassungsstudien (GEMINI I und II) konnten die Wirksamkeit von Vedolizumab hinsichtlich der Induktion und Erhaltung klinischer Remission an Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in randomisierten und placebokontrollierten Studiendesigns beweisen. Allerdings besitzen diese Ergebnisse nur eine begrenzte Allgemeingültigkeit, da die Therapiebedingungen in kontrollierten klinischen Studien nicht die Situation der täglichen Praxis widerspiegeln.

Es existieren bereits einige Studien, welche die Effektivität von Vedolizumab im klinischen Alltag über einen Zeitraum von 14 Wochen erprobt haben. Um Aussagen über den langfristigen klinischen Nutzen unter diesen Bedingungen zu treffen, haben wir eine Studie an Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa über einen Zeitraum von 54 Wochen durchgeführt. Im Fokus dieser Arbeit standen anschließend folgende zentrale Fragestellungen:

1. Wie hoch ist der Anteil an Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in klinischer Remission nach einem Jahr Therapie mit Vedolizumab?
2. Wie viele Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa befinden sich nach einem Jahr Therapie mit VDZ in steroidfreier Remission?
3. Existieren prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg bzw. das Ansprechen der Behandlung bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa?
4. Welche Bedeutung haben patientenrelevante Endpunkte bei der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen?

4 Publierte Originalarbeiten

4.1 Studie:

Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study

A. Stallmach^{*,1}, C. Langbein^{*,1}, R. Atreya[†], T. Bruns^{*}, A. Dignass[‡], K. Ende[§], J. Hampe[¶], F. Hartmann[‡], M. F. Neurath[†], J. Maul^{**}, J. C. Preiss^{**}, R. Schmelz[¶], B. Siegmund^{**}, H. Schulze[‡], N. Teich^{††}, U. von Arnim^{††}, D. C. Baumgart^{**,2} & C. Schmidt^{*,2}

*Jena, Germany. [†]Erlangen, Germany. [‡]Frankfurt/Main, Germany. [§]Erfurt, Germany. [¶]Dresden, Germany. ^{**}Berlin, Germany. ^{††}Leipzig, Germany. ^{††}Magdeburg, Germany.

¹Both first authors contributed equally.

²Both last authors contributed equally.

Veröffentlicht in: **AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. 2016 Dec; 44(11-12):1199-1212. doi: 10.1111/apt.13813. Epub 2016 Oct 7. IF: 7,286

Anhand eines empirisch erhobenen Studienregisters beurteilten wir die klinische Wirkung von Vedolizumab bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa und akuter Entzündungsaktivität, die über ein Jahr therapiert wurden. Zur Bestimmung der Langzeiteffektivität legten wir das Erreichen klinischer Remission nach 54 Wochen Therapie als primären Endpunkt fest, als sekundäre Ziele galten klinisches Ansprechen sowie steroidfreie Remission nach 54 Wochen. Ferner hat diese prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie den klinischen Nutzen von Vedolizumab bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter einer Therapie in täglicher Praxis veranschaulicht.

Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study

A. Stallmach^{*1}, C. Langbein^{*1}, R. Atreya[†], T. Bruns^{*}, A. Dignass[‡], K. Ende[§], J. Hampe[¶], F. Hartmann[‡], M. F. Neurath[†], J. Maul^{**}, J. C. Preiss^{**}, R. Schmelz[¶], B. Siegmund^{**}, H. Schulze[‡], N. Teich^{††}, U. von Arnim^{‡‡}, D. C. Baumgart^{**2} & C. Schmidt^{*2}

^{*}Jena, Germany.

[†]Erlangen, Germany.

[‡]Frankfurt/Main, Germany.

[§]Erfurt, Germany.

[¶]Dresden, Germany.

^{**}Berlin, Germany.

^{††}Leipzig, Germany.

^{‡‡}Magdeburg, Germany.

Correspondence to:

Prof. A. Stallmach, Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie), Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, Jena 07747, Germany.
E-mail: andreas.stallmach@med.uni-jena.de

¹Both first authors contributed equally.

²Both last authors contributed equally.

Publication data

Submitted 20 July 2016

First decision 3 August 2016

Resubmitted 15 August 2016

Resubmitted 7 September 2016

Accepted 8 September 2016

The Handling Editor for this article was Dr Ashwin Ananthakrishnan, and it was accepted for publication after full peer-review.

SUMMARY

Background

Vedolizumab, a monoclonal antibody targeting the $\alpha 4\beta 7$ -integrin, is effective in inducing and maintaining clinical remission in Crohn's disease and ulcerative colitis according to randomised clinical trials.

Aim

To determine the long-term effectiveness of vedolizumab in a real-world clinical setting.

Methods

This observational registry assessed the clinical outcome in patients treated with vedolizumab for clinically active Crohn's disease ($n = 67$) or ulcerative colitis ($n = 60$). Primary endpoint was clinical remission ($\text{HBI} \leq 4/\text{pMayo} \leq 1$) at week 54. Secondary endpoints included clinical response rates (HBI/pMayo score drop ≥ 3) and steroid-free clinical remission at weeks 30 and 54.

Results

Vedolizumab was stopped in 69/127 (56%) patients after a median time of 18 weeks (range 2–49) predominantly owing to lack or loss of response. Using nonresponder imputation analysis, clinical remission and steroid-free remission rates were 21% and 15% in Crohn's disease and 25% and 22% in ulcerative colitis, respectively. Lack of clinical remission was associated with prior treatment with anti-TNF or with steroids for more than 3 months in the last 6 months in ulcerative colitis. At week 14, the absence of remission in Crohn's disease or non-response in ulcerative colitis indicated a low likelihood of clinical remission at week 54 [2/31 (7%) in Crohn's disease, 4/41 (10%) in ulcerative colitis]. Accordingly, declining C-reactive protein in inflammatory bowel disease and/or lower faecal calprotectin in ulcerative colitis at week 14 predicted remission at week 54.

Conclusion

Among patients who started vedolizumab for active inflammatory bowel disease, clinical remission rates are 21–25% after 54 weeks.

Aliment Pharmacol Ther

INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases comprising Crohn's disease and ulcerative colitis affect 1.4 million people in the USA, 420 000 patients in Germany and up to 396/100 000 persons worldwide.¹ Medical treatment options have improved significantly during the last two decades particularly with the introduction of anti-TNF antibodies. Clinical response rates 2–8 weeks after treatment initiation vary between 35% and 58% in Crohn's disease and between 51% and 69% in ulcerative colitis.^{2–7} However, 20–30% of patients with refractory Crohn's disease and around 40% of patients with ulcerative colitis are primary nonresponders who do not respond to anti-TNF treatment.⁸ In addition, a substantial number of initially responding patients develop recurrent disease despite continued or increasing dosing (secondary nonresponders) requiring dose escalation in 23–46% of patients, and early discontinuation of anti-TNF therapy in 5–13% of patients^{9–13} underlining an unmet clinical need for novel therapeutic strategies.

Leucocyte recruitment is pivotal for the initiation and perpetuation of inflammatory bowel disease and controlled by the specificity and interactions of cell adhesion molecules. Vedolizumab primarily blocks binding of the heterodimer $\alpha_4\beta_7$ integrin on the surface of gut-homing lymphocytes to the intestinal mucosal addressin cell adhesion molecule-1 and thus reduces the replenishment of leucocytes to the inflamed intestinal tissue.^{14–16} Vedolizumab was effective in inducing and maintaining remission in ulcerative colitis and Crohn's disease patients in two landmark double-blind, placebo-controlled trials with response rates of 47% and 31% and remission rates of 17% and 15% in ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively, after 6 weeks.^{17, 18} Among the patients responding to vedolizumab at week 6, 42% of ulcerative colitis patients and 39% of Crohn's disease patients, who continued to receive vedolizumab every 8 weeks, achieved clinical remission at week 52 in these trials.

As the drug efficacy assessed by randomised, controlled trials may substantially differ from its effectiveness in clinical settings,^{5, 19} real-world studies are necessary to assess the clinical benefit of vedolizumab. So far, the real-world effectiveness of vedolizumab has been reported up to week 14,^{20–23} and real-world long-term data were only available for Crohn's disease.²⁴ Therefore, we performed a prospective multicenter real-world observational study to evaluate the long-term effectiveness of vedolizumab in Inflammatory bowel diseases patients beyond week 14 in order to analyse the

sustained clinical effects by this anti-adhesion molecule therapy and to identify clinical parameters associated with remission.

PATIENTS AND METHODS

Study population

Adult patients eligible to receive treatment with vedolizumab according to the German label were recruited from six academic centres, two community hospital centres and one specialised out-patient centre in Germany between July 2014 and March 2015. Consecutive patients with clinically active Crohn's disease or ulcerative colitis who had not responded to induction therapy (primary nonresponders) or lost response over time (secondary nonresponders) or were intolerant to either anti-TNF antibodies or conventional immunosuppressive therapy (azathioprine, mercaptopurine, methotrexate, ciclosporin, tacrolimus) were eligible for inclusion. This study includes patient data ($n = 63$ of 127) from our previous nationwide consecutive German cohort to assess vedolizumab efficacy in induction therapy which was published recently.²³ As not all study centres continued to participate in the analysis of prospective long-term follow-up, additional patients from selected study centres were included. All patients gave written informed consent to the study. The internal review board of University Hospital of Jena approved the study protocol (ethics committee no. 4164-07/14).

Patient's gender, age, disease duration, smoker status, previous inflammatory bowel disease-related surgeries, hospitalisation within the past 12 months, the presence and type of extra-intestinal disease manifestations, previous and current concomitant medications as well as phenotype according to the Montreal classification were retrospectively reviewed or obtained from the medical records.²⁵ The partial Mayo score for ulcerative colitis²⁶ and the Harvey–Bradshaw index for Crohn's disease²⁷ were used to assess disease activity. Active disease, which was a pre-requisite for patient inclusion, was defined as a Harvey–Bradshaw index of ≥ 5 in Crohn's disease or a partial Mayo score >4 in ulcerative colitis.

Treatment schedule and concomitant medications

Vedolizumab was applied according to the German label, that is, induction with 300 mg i.v. at week 0, 2 and 6 (with the option for a fourth infusion at week 10 for patients with CD ($n = 27$), which expressed the individual centre's treatment concept) and maintenance therapy every 8 weeks thereafter. Moreover, concomitant medications

for inflammatory bowel disease, such as mesalazine (mesalamine), steroids including budesonide, immunomodulators (azathioprine, mercaptopurine, methotrexate, tacrolimus and ciclosporin) and prior exposure to anti-TNF antibodies (adalimumab, golimumab, infliximab) were recorded.

Clinical assessment and end points

Patients with clinically active disease were prospectively followed with visits at the time of vedolizumab application at baseline, week 6, week 14, week 30 and at week 54. Clinical and laboratory data were collected from patients continuing vedolizumab treatment. The primary end point was defined as the percentage of patients in clinical remission at week 54 with a Harvey–Bradshaw index ≤ 4 in Crohn's disease patients or a partial Mayo score ≤ 1 with a bleeding subscore of 0 in ulcerative colitis. Secondary endpoints were clinical response, which was defined as a Harvey–Bradshaw index reduction of 3 or more in Crohn's disease and a partial Mayo score reduction of 3 or more accompanied by a decrease in at least 30% from baseline in ulcerative colitis, and the rate of steroid-free clinical remission at week 54 in both Crohn's disease and ulcerative colitis. All patients were asked to provide a first morning stool sample at weeks 6, 14, 30 and 54 for the measurement of faecal calprotectin (FC). Patients were instructed to collect the sample at home and to store it in a refrigerator. Samples were transferred to the local study laboratory the next day and were shipped on dry ice to the central site (Jena) for testing using a commercially available ELISA test (Thermo Fisher Scientific – Phadia GmbH, Freiburg, Germany).

Health-related quality of life

Patients were asked to rate their health-related quality of life (HRQL) using 0–100 visual analogue scores as a validated instrument in several studies.^{28, 29}

Statistical analysis

The statistical analyses were performed using SPSS 16 (IBM, Armonk, NY, USA) and Prism 5 (GraphPad, La Jolla, CA, USA). Response and remission rates were calculated using nonresponder imputation (NRI) method, for example, subjects, in whom vedolizumab was discontinued for any reason, were rated as nonresponders, regardless of whether or not the subject was responding to treatment at the time of dropout. For comparison, clinical remission rates at week 54 were also analysed using 'last observation carried forward' (LOCF)

imputation and by Kaplan–Meier methods, where patients who discontinued vedolizumab for any reason were right-censored at the time of discontinuation. Descriptive statistics were calculated to analyse baseline characteristics. Medians with range were calculated for continuous data, and percentages were computed for discrete data. Fisher's exact test was used to compare categorical data between the two groups. In order to assess paired nominal data, for example, changes in response status or steroid use at two time points, McNemar's test was applied. Differences in continuous variables between two groups were analysed using the nonparametric Mann–Whitney U-test was used for unpaired samples and Wilcoxon signed-rank test was used for paired samples.

In order to identify baseline parameters associated with clinical remission at week 54, univariate binary logistic regression analysis was performed and odds ratios with 95% confidence intervals (CI) were provided. In order to analyse whether the treatment response within the first 14 weeks was predictive of clinical remission at week 54, we applied several strategies. First, we compared clinical remission rates in week 54 in patients according to their remission and response status at week 14, for example, clinical remission, clinical response without remission and clinical nonresponse, using Fisher's exact test. Secondly, we compared the concentrations of the C-reactive protein, faecal calprotectin and haemoglobin at week 14 between patients on treatment with remission at week 54, patients on treatment without remission at week 54 and patients who discontinued vedolizumab before 54 weeks using Kruskal–Wallis test. This approach was necessary to account for an improvement in median biomarker concentrations over time owing to the drop-out of nonresponders. Third, we assessed if patients with clinical response at week 54 displayed a significant decline in the aforementioned biomarkers between baseline and week 14 using Wilcoxon's signed-rank test. A *P* value of less than 0.05 in two-sided testing was considered statistically significant without adjustment for multiple testing.

RESULTS

Patient flow and recruitment

Between July 2014 and March 2015, 127 patients with clinically active inflammatory bowel disease comprising 67 patients with Crohn's disease and 60 patients with ulcerative colitis, who were treated with at least one infusion of vedolizumab, were recruited for this study. The

patients' disposition is depicted in a CONSORT style diagram (Figure 1).

Patient demographics and phenotype

Baseline demographics and clinical characteristics are presented in Table 1. In summary, patients with Crohn's disease had a median age of 37 years and were male (46%). Patients with ulcerative colitis had a median age of 40.5 years (range: 19–69 years) and were

male (58%). The average disease duration at the treatment start was 120 months (range: 9–514 months) in Crohn's disease and 82.5 months (range: 7–492 months) in ulcerative colitis, indicating long-standing disease (Table 1). Of note, the majority of patients had extensive mucosal involvement, that is, ileocolitis in Crohn's disease (52%) or pancolitis (50%) in ulcerative colitis. Twenty-six per cent (17/65) of patients with Crohn's disease patients had upper gastrointestinal tract

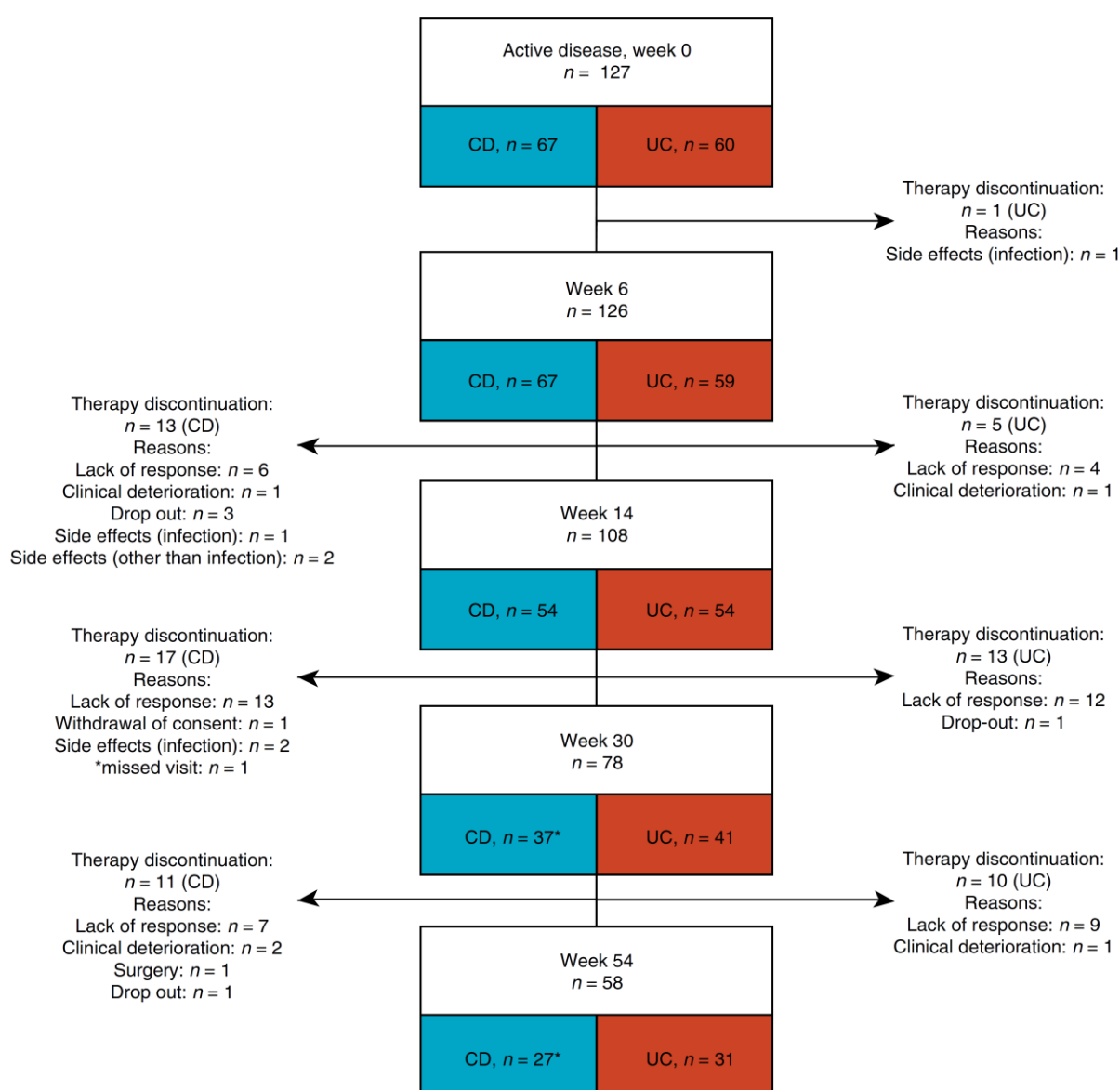


Figure 1 | Patient disposition. Flow chart showing the number of patients treated with vedolizumab for clinically active ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease (CD) and patients who discontinued treatment.

Table 1 | Patient baseline demographics, history and disease activity

	Crohn's disease			Ulcerative colitis		
	<i>n</i> = 67			<i>n</i> = 60		
	<i>N</i>	Median	Range	<i>N</i>	Median	Range
Age [years]	67	37	18–75	60	40.5	19–69
Disease duration [months]	67	120	9–514	60	82.5	7–492
Gender	<i>N</i>		%*	<i>N</i>		%*
Female	36		53.7	25		41.7
Male	31		46.3	35		58.3
Tobacco status	<i>N</i>		%	<i>N</i>		%
Nonsmoker	29		43.3	38		63.3
Ex-smoker	23		34.4	13		21.7
Smoker	12		17.9	6		10
Disease activity	<i>N</i>	Median	Range	<i>N</i>	Median	Range
C-reactive protein [mg/L]	57	12.1	0.5–147.0	51	6.8	0.3–91.5
Haemoglobin [g/dL]	62	12.4	7.8–16.3	54	13.3	7.9–15.5
Faecal calprotectin [mg/kg]	31	1034	17–3000	26	883	56–5000
Harvey–Bradshaw index	67	9	5–30			
Partial Mayo score				60	6	5–9
Prior TNF antibody therapy		<i>N</i>	%		<i>N</i>	%
Infliximab		54	80.6		41	68.3
Adalimumab		58	86.6		25	41.7
Golimumab		2	3.0		20	33.3
Anti-TNF α naïve		6	9.0		11	18.3
Concomitant medication		<i>N</i>	%		<i>N</i>	%
5-ASA or sulfasalazine		9	13.4		37	61.7
Steroids† without immunomodulators‡		38	56.7		28	46.7
Immunomodulators without steroids		6	9.0		9	15.0
Steroids with immunomodulators		4	6.0		4	6.7
		<i>N</i>	Median		<i>N</i>	Median
Oral prednisone equivalent dose [mg/day]	31	20	5–100	27	20	2–60
History of hospitalisation and surgery		<i>N</i>	%		<i>N</i>	%
Any bowel surgery in the past		35	52.2		3	5.0
Hospitalisation within previous 12 months		33	49.3		24	40.0

* Percentages refer to the total number of patients with active disease.

† Including budesonide.

‡ Azathioprine, mercaptopurine, methotrexate, ciclosporin, tacrolimus.

involvement and 24/54 (44%) perianal penetrating disease or other fistulas (Table S1). Sixty-one per cent of patients with Crohn's disease and 33% of patients with ulcerative colitis were diagnosed with extra-intestinal manifestations at some point during the course of their disease (Table S1).

Characteristics of patients with active disease starting vedolizumab

Patients with clinically active disease had biochemical indicators of inflammation and often failed multiple treatments (Table 1). The median Harvey–Bradshaw index was 9 (range: 5–30) and the median partial Mayo

score was 6 (range: 5–9). C-reactive protein was higher than 2.87 mg/L (norm < 0.05 mg/L)¹⁸ in 51/57 (89%) patients with Crohn's disease and 42/51 (82%) in ulcerative colitis. Faecal calprotectin concentrations were available from 57 patients at baseline. Active mucosal disease [faecal calprotectin higher than 200 mg/kg stool indicating active inflammation with a specificity of more than 90%³⁰] were observed in 25/31 (81%) patients with Crohn's disease and in 23/26 (89%) patients with ulcerative colitis. The vast majority of patients were anti-TNF experienced, with 47 (Crohn's disease) and 31 (ulcerative colitis) patients previously undergoing two or more anti-TNF therapies. In summary, this cohort comprised treatment refractory patients, in whom standard medical therapies involving immunomodulators and anti-TNF regimens had failed in ameliorating disease activity. Among the 127 active patients in our study, at least 52 patients would not have been eligible to participate in the pivotal GEMINI trials because of moderate disease activity or high steroid dose at baseline.^{17, 18} However, vedolizumab was considered to be potentially beneficial

to the individual patient by the responsible IBD specialist in this real-world setting study.

Clinical effectiveness and outcomes

Clinical response and remission at week 54. Based on nonresponder imputation analysis, 14/67 (21%) of patients with Crohn's disease and 15/60 (25%) patients with ulcerative colitis were in clinical remission after 54 weeks. Compared to clinical remission rates at week 14, clinical remission rates after 54 weeks did not significantly differ (19% vs. 21% in Crohn's disease and 22% vs. 25% in ulcerative colitis). The clinical response rates were 34% at week 14 and 25% at week 54 in Crohn's disease and 45% and 38% in ulcerative colitis patients without significant changes (Figure 2a).

Steroid-free clinical remission. Fifteen per cent (10/67) of patients with Crohn's disease patients and 22% (13/60) of patients with ulcerative colitis, who started vedolizumab achieved steroid-free clinical remission at week 54. The percentage of patients with steroid-free clinical

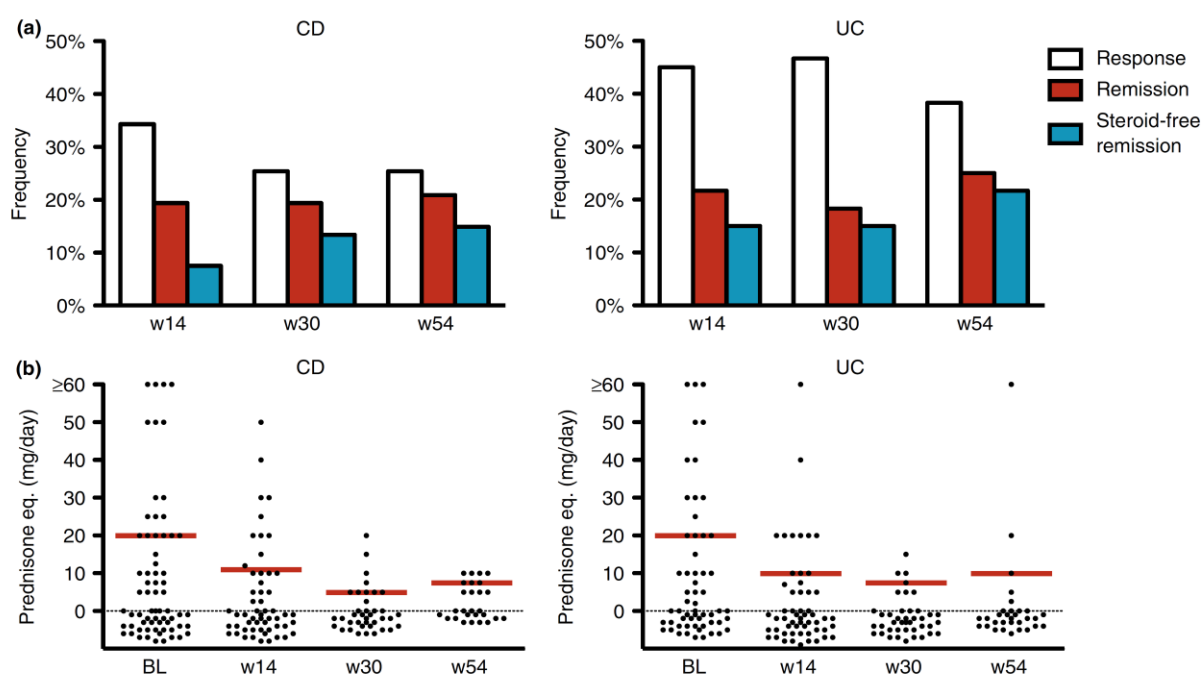


Figure 2 | Clinical response, clinical remission, and steroid-free clinical remission and steroid treatment. (a) The clinical response, remission, and steroid-free remission rates are shown for patients treated with vedolizumab for Crohn's disease (CD; $n = 67$) or ulcerative colitis (UC; $n = 60$) based on nonresponder imputation analysis. (b) The distribution of daily prednisone equivalents in milligrams per day and the median daily prednisone equivalents of patients receiving steroids are shown over time. BL, baseline; w, week of observation period after initiation of treatment with vedolizumab.

remission did not significantly change from 7% (5/67) at week 14 to 15% (10/67) at week 54 in Crohn's disease and from 15% (9/60) at week 14 to 22% (13/60) at week 54 in ulcerative colitis (Figure 2a). Tapering of prednisone was possible in the majority of Crohn's disease and UC patients, who were treated with steroids at baseline (Figure 2b). In Crohn's disease, the median prednisone dose of patients treated with vedolizumab could be reduced from 20 mg at baseline to 7.5 mg at week 54; in ulcerative colitis the prednisone dose was reduced from 20 mg to 10 mg (Figure 2b). Out of 58 patients who completed 54 weeks of therapy with vedolizumab, 41/57 (72%) did not receive any steroids at week 54 as compared to 28/57 (48%) at initiation of vedolizumab therapy ($P = 0.002$; one patient with missing data). When patients with Crohn's disease and ulcerative colitis were analysed separately, the number of patients without steroids increased significantly from baseline to week 54 only in ulcerative colitis [from 58% (17/30) to 83% (25/30); $P = 0.02$], but not in Crohn's disease [from 41% (11/27) to 59% (16/27); not significant].

Clinical response depending on previous treatment concepts

In patients with ulcerative colitis vedolizumab was significantly more effective regarding the induction of clinical remission at week 54 in anti-TNF naïve (55%; 6/11) vs. anti-TNF exposed patients (18%; 9/49) ($P = 0.02$). Only six patients with Crohn's were anti-TNF naïve, two of them (33%) achieved clinical remission at week 54 as compared to anti-TNF-experienced patients (20%; 12/61) (Figure S1). The need to use steroids in 25% or less of the time within the preceding 6 months indicated a favourable likelihood of remission in patients with UC but not in Crohn's disease with an odds ratio of 5.474 (95% CI 1.354–22.122) (Table 2). Only one patient with ulcerative colitis, who received steroid treatment more than 50% of the time during the last year prior to inclusion and one patient who received steroids 25–50% of the time within the last 6 months entered clinical remission at week 54 (Figure 3).

Predictive factors for clinical remission

Response status at week 14. In addition to the identified baseline parameters, that is, the use of steroids less than 25% within the last 6 months and/or no prior anti-TNF treatment, which indicated a higher likelihood of clinical remission at week 54 in ulcerative colitis (Table S1), the response and remission status at week 14 also were strong indicators of remission at week 54 in

both disease entities. Among 54 patients with ulcerative colitis who completed week 14 of vedolizumab treatment, patients who were not in clinical remission at week 14 ($n = 41$) had a remission probability of 10% (4/41) at week 54 with continuation of vedolizumab. This was significantly lower compared to 85% (11/13) clinical remission rates at week 54 in patients with ulcerative colitis, who were in clinical remission at week 14 ($P = 0.000001$). Similarly, patients with Crohn's disease without clinical response at week 14 ($n = 31$) had a probability of less than 7% (2/31) to be in clinical remission at week 54 as compared to more than 50% (12/23) in responders ($P = 0.0003$) (Figure 4).

Course of biochemical surrogate parameters of inflammation.

C-reactive protein: Corroborating our previous analyses, clinical disease activity predominantly declined between baseline and week 14 in patients, who would be in clinical remission at week 54 (Figure 5a). C-reactive protein concentrations at baseline did not differ significantly between patients who achieved clinical remission at week 54, patients who did not achieve clinical remission, and patients with vedolizumab discontinuation before week 54. In patients who achieved clinical remission at week 54, C-reactive protein nonsignificantly decreased from median 12.1 mg/L at baseline to 5.0 mg/L at week 54 in Crohn's disease ($P = 0.07$) and significantly decreased from 11.5 mg/L to 1.8 mg/L in ulcerative colitis ($P = 0.004$) (Figure 5b). At week 14, C-reactive protein was significantly lower in patients who achieved clinical remission at week 54 compared to the other patients, in both ulcerative colitis ($P = 0.02$) and in Crohn's disease ($P = 0.003$) (Figure 5b).

Having lower C-reactive protein at week 14 as compared to baseline was predictive of achieving clinical remission at week 54 in both disease entities. Among 44 patients with ulcerative colitis and available C-reactive protein at both time points, a lower concentration at week 14 as compared to baseline was associated with subsequent clinical remission at week 54 in 46% as compared to 5% in patients without a decline ($P = 0.003$). Among 41 Crohn's disease patients with available C-reactive protein at both time points, a reduction in concentration at week 14 was associated with clinical remission at week 54 in 47% of cases as compared to 9% in patients without a decline ($P = 0.01$). The median decline in C-reactive protein between baseline and week 14 in patients who were in clinical remission at week 54 was 3.5 mg/L (range: –25.9–56.3) in Crohn's disease and 7.3 mg/L (range: –0.2–46.9) in ulcerative colitis.

Table 2 | Baseline parameters indicating clinical remission at week 54

	Crohn's disease Odds ratio (95% confidence intervals) P value	Ulcerative colitis Odds ratio (95% confidence intervals) P value
Duration of disease (per 1-year increase)	0.950 (0.876–1.031) P = 0.22	1.006 (0.938–1.079) P = 0.87
Age (per 1-year increase)	0.992 (0.946–1.041) P = 0.75	1.047 (0.997–1.099) P = 0.07
Female sex	0.575 (0.175–1.890) P = 0.36	0.912 (0.277–3.000) P = 0.88
History of hospitalisation	0.611 (0.184–2.027) P = 0.42	0.926 (0.280–3.067) P = 0.90
History of bowel surgery	0.370 (0.108–1.268) P = 0.11	1.615 (0.135–19.285) P = 0.70
C-reactive protein at baseline (per 10-mg/L increase)	0.874 (0.643–1.188) P = 0.39	1.137 (0.785–1.649) P = 0.50
Faecal calprotectin at baseline (per 100-mg/kg increase)	0.980 (0.890–1.079) P = 0.68	1.062 (0.990–1.140) P = 0.09
Haemoglobin at baseline (per 1-g/dL increase)	0.837 (0.594–1.180) P = 0.31	1.074 (0.753–1.532) P = 0.69
Harvey-Bradshaw index (per 1-point increase)	0.991 (0.879–1.118) P = 0.885	
Partial Mayo Score (per 1-point increase)		0.699 (0.412–1.184) P = 0.18
Anti-TNF naïve	2.042 (0.334–12.488) P = 0.44	5.333 (1.329–21.407) P = 0.02
Prior steroids less than 25% of the time in the last 6 months	0.840 (0.256–2.756) P = 0.84	5.474 (1.354–22.122) P = 0.02
Concomitant treatment with immunomodulators	0.376 (0.044–3.250) P = 0.37	0.196 (0.023–1.659) P = 0.13

P < 0.05: statistically significant.

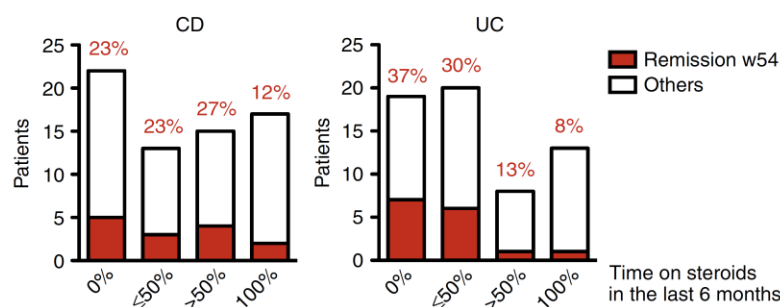


Figure 3 | Association of clinical remission rates with medical pre-treatment with steroids. Red bars represent the number of patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) in clinical remission at week 54 (w54) using nonresponder imputation stratified for the steroid use within 6 months prior to initiation of vedolizumab. The probability of clinical remission at week 54 for each group is specified in percentage.

Haemoglobin: Similar to C-reactive protein, haemoglobin concentration at baseline did not predict outcome at 54 weeks (Figure 5c). However, in patients with ulcerative colitis in clinical remission at week 54, haemoglobin levels significantly increased from median 13.0 g/dL at

baseline to 14.8 g/dL at week 54 (median, $P = 0.004$) but not in patients without remission (Figure 5c). Changes in haemoglobin concentrations in the course of treatment were not predictive of remission status at week 54.

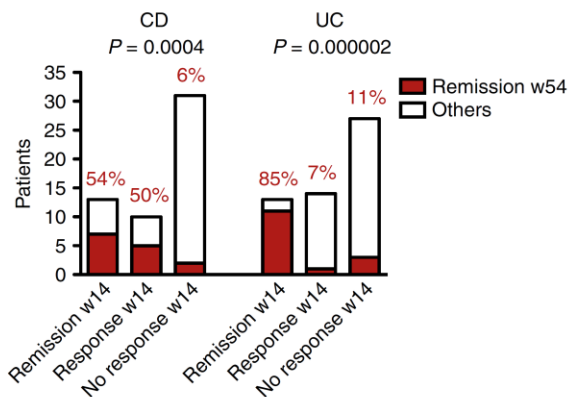


Figure 4 | The probability of clinical remission at week 54 depends on disease activity at week 14. Red bars represent the number of patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) in clinical remission at week 54 (w54) using nonresponder imputation stratified for the remission/response status at week 14 (w14) of vedolizumab treatment. The probability of clinical remission at week 54 for each group is specified in percentage and differences in clinical remission rates between the three groups are shown.

Faecal calprotectin: Patients in clinical remission at week 54 demonstrated a steady decline of faecal calprotectin during the course of treatment, particularly in ulcerative colitis (Figure 5d). Patients with ulcerative colitis who achieved remission at week 54 and were investigated for faecal calprotectin at baseline and at week 14 ($N = 17$) demonstrated significantly reduced concentration already at week 14 (median 354 mg/kg) compared to baseline (median 3000 mg/kg) ($P = 0.002$). This was in contrast to patients, who did not achieve clinical remission at week 54 (median 631 mg/kg at week 14 vs. 854 mg/kg at baseline; not significant) and patients who discontinued vedolizumab before week 54 (median 704 mg/kg at week 14 vs. 895 mg/kg at baseline; not significant) (Figure 5d). Due to the low number of patients with Crohn's disease in remission who had paired FC concentrations at baseline and week 14 ($n = 4$), the drop in FC at week 14 failed the level of significance in Crohn's disease patients with clinical remission at week 54 (median 378 mg/kg at week 14 vs. 740 mg/kg at baseline).

Quality of life and self-rated health. European Quality of Life-5 Dimension (EQ-5D) visual analogue scale (VAS) was available from 30 patients at baseline, 34 at week 6, 35 at week 14, 21 at week 30, and 14 patients at week 54. EQ-5D VAS significantly increased in patients

receiving vedolizumab from baseline (median: 47.5) to week 14 (median: 70) ($P < 0.000001$). Thereafter, there were only minor changes in median EQ-5D VAS with no significant changes in patients with or without clinical remission at week 54.

Side effects

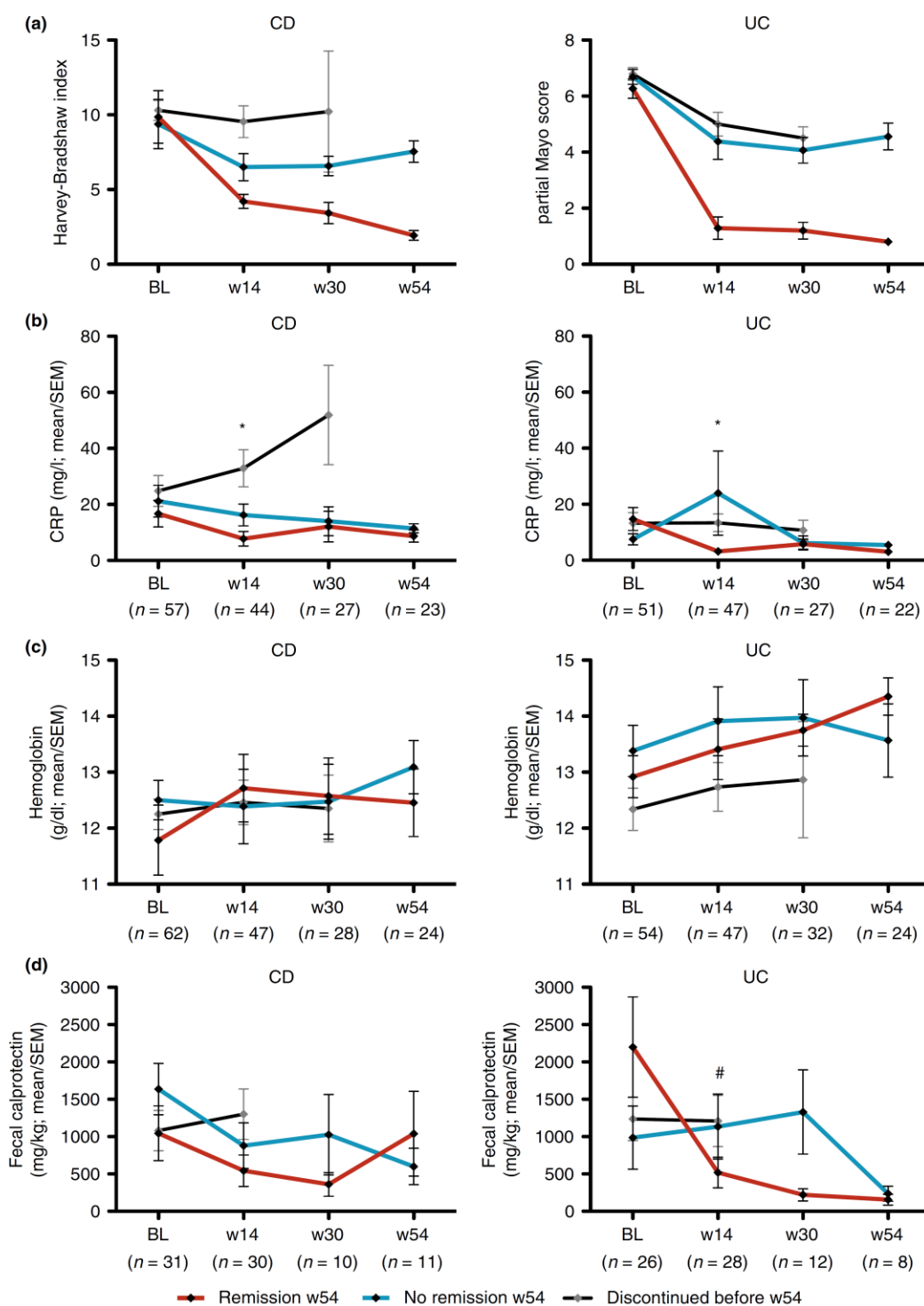
Overall, infusions of vedolizumab were well tolerated with no cases of anaphylaxis, acute or delayed hypersensitivity reactions. However, 115 adverse events occurred in 77 out of 127 patients (61%) as summarised in Table S2. Some patients experienced more than one adverse event. Infections, *de novo* arthralgia/arthritis and fatigue were the most frequent events observed in 23% (29/127), 14% (18/127) and 13% (16/127) of patients respectively. Lower respiratory tract infections were reported in four (3%) patients: Two male patients with Crohn's disease developed pneumonia and were hospitalised; two male patients with Crohn's disease developed bronchitis. A 33-year-old female developed intra-abdominal abscesses despite clinical improvement. After the resection of a strictured ileal segment with a blind ending fistula vedolizumab treatment was reintroduced. No malignancies or deaths were reported during follow-up.

Follow-up of patients without clinical benefit from vedolizumab treatment

Sixty-nine of 127 patients discontinued vedolizumab treatment during the study period. Median follow-up of these patients after treatment discontinuation was 36 weeks (range 5–52 weeks). Lack of response ($n = 51$), clinical deterioration ($n = 5$) and side effects ($n = 6$) were the main reasons for discontinuation of vedolizumab (Figure 1). In 30/69 (43%) patients, re-induction with an anti-TNF therapy was initiated (Table S3) and 16/69 (23%) patients underwent surgery. Twenty-one of 69 (30%) patients received reintroduction of steroids or an immunosuppressant (Table S3).

DISCUSSION

In this real-world study, we report the clinical effectiveness of vedolizumab for active inflammatory bowel disease in a large German cohort over 1 year. Although the efficacy of vedolizumab has been studied in the GEMINI trials over 2 years, real world studies have only evaluated its efficiency as an induction therapy up to week 14,^{20–23} while long-term data are not yet available. Very recently, Dulai *et al.*,²⁴ described the real world effectiveness of vedolizumab in a large US cohort of Crohn's disease patients reporting cumulative estimates of clinical



remission and steroid-free remission rates of 39% and 34% respectively. However, in this pivotal study only 44 (21%) patients completed 54 weeks of treatment, and long-term data in ulcerative colitis have not been reported at all, yet.

We herein demonstrate an achievement of important long-term outcomes, including clinical remission, steroid discontinuation and steroid-free remission, as well as improved quality of life in a substantial proportion of patients treated with vedolizumab for active IBD. In our

Figure 5 | Course of clinical disease activity and inflammatory biomarkers in patients treated with vedolizumab. Means and standard error of means for (a) Harvey–Bradshaw index and partial Mayo score, (b) C-reactive protein (CRP), (c) haemoglobin concentration, and (d) faecal calprotectin concentration are shown over time for patients treated with vedolizumab for with Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC). Patients were stratified for patients who were in clinical remission after 54 weeks of treatment (red), patients who were treated over 54 weeks but were not in clinical remission (blue) and patients who discontinued vedolizumab before week 54 (black). * indicates a significant difference in C-reactive protein concentrations at week 14 in patients who are in clinical remission at week 54 compared to the other patients; # indicates a significant reduction in faecal calprotectin at week 14 compared to baseline in patients with clinical remission at week 54, which was not observed in patients without clinical remission. BL, baseline; w, week of observation period after initiation of treatment.

cohort, the clinical remission and response rates in ulcerative colitis patients treated with vedolizumab were 25% and 41% at week 54 respectively. More importantly, the rates of steroid-free clinical remission nominally increased from 17% (week 14) to 24% at week 54. Clinical remission after 54 weeks was achieved in 21% of Crohn's disease patients, whereas steroid-free remission observed in only 15% of patients.

In our analysis, nonresponder imputation analysis has been applied classifying patients lost to follow-up, patients with missing data and patients who discontinue vedolizumab therapy as nonresponders. This conservative approach harbours the risk of underestimating the treatment effect but seems more appropriate for shared decisions to use vedolizumab in daily practice. As the discontinuation of treatment according to lack of response bases on a shared decision between patient and physician definition, we cannot rule out selection bias as a reason for lower remission rates observed in our study. In order to address this possible bias, we have used different methods of imputation to account for patients, who discontinued vedolizumab before the end of week 54. Using the 'last observation carried forward' imputation, the clinical remission rates were somewhat comparable to nonresponder imputation analysis (25% in ulcerative colitis and 31% in Crohn's disease) but differed strongly from the observed Kaplan–Meier estimates (46% in UC and 66% in Crohn's disease) (Table S4 and Figure S2), which tend to overestimate treatment effects as they ignore subjects who have discontinued treatment and do not consider a loss of remission after initial response.³¹ These differences underline that the evaluation strategy is of particular importance when assessing real-world effectiveness data. Based on 'last observation carried forward' analysis, the GETAID group²² reported remission rates of 52% in Crohn's disease and 48% in ulcerative colitis after one year. Based on Kaplan–Meier

methods, the US VICTORY consortium reported 12-month cumulative rates of clinical remission, mucosal healing and deep remission (clinical remission and mucosal healing) of 35%, 63% and 26% respectively.

An important result of our study is that treatment with vedolizumab beyond week 14 in primary nonresponders did not result in a significant increase in response or remission rates at week 54. With the exception of previous treatment concepts, baseline parameter of disease course or inflammation did not predict long-term clinical remission at week 54. However, patients with Crohn's disease who have not responded to vedolizumab by week 14 and patients with ulcerative colitis who have not entered remission at week 14, were less likely to achieve clinical remission while continuing vedolizumab for further 40 weeks (7% probability in Crohn's disease and 10% in ulcerative colitis). Accordingly, treatment beyond week 14 did not further improve elevated C-reactive protein levels or self-reported quality of life. In addition and in line with studies on anti-TNF antibodies,^{32–35} a reduction in CRP at week 14 as compared to baseline in Crohn's disease or ulcerative colitis and a decline in faecal calprotectin in ulcerative colitis were predictive of clinical remission at week 54.

Despite the limitations of our study with respect to an uncontrolled study design, our data suggest that vedolizumab may be discontinued in patients with Crohn's disease without clinical response at week 14 and in patients with ulcerative colitis who are not in clinical remission at week 14. These data are in contrast to Dulai *et al.*,²⁴ who described a sustained increase in cumulative remission rates during continuous treatment with vedolizumab over 1 year. On closer inspection, less than 10% of anti-TNF experienced patients and approximately 20% of anti-TNF naïve patients achieved clinical remission at week 14 in that study, which is considerably lower than real-world clinical remission rates at week 14 from other

groups.^{21–23} Underlying differences in patient cohort, treatment strategies, immunosuppressive co-medication and the definition of clinical remission may account for this discrepancy. In line with induction studies, anti-TNF naïve UC patients had a greater likelihood of achieving clinical remission in the long term.

In summary, this study suggests that vedolizumab has a moderate long-term effectiveness in anti-TNF-experienced patients with active inflammatory bowel disease in a real-world setting. Our data show that for both disease entities, a continuation of therapy in patients who with ulcerative colitis are not in clinical remission and in patients with Crohn's disease who do not show clinical response at week 14, does not result in a substantial chance of clinical remission at week 54. Given the sample size and the study design, we cannot exclude that patients who discontinued vedolizumab owing to a lack of response would have achieved clinical remission at later time points with continued treatment. However, our data suggest that in patients who do not respond to vedolizumab within 14 weeks after therapy initiation, additional treatment options should be evaluated and optimised in order to increase the likelihood of a long-term remission. Prospective studies are necessary to evaluate such treatment strategies in order to avoid the delay of initiation of effective alternative treatments, restrict costs and decrease the risk of adverse events.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Phenotype of disease and history of complications.

Table S2. Adverse events.

Table S3. Procedures after discontinuation of VDZ.

Table S4. Assessing clinical remission rates at week 54 using different approaches.

Figure S1. Association of prior anti-TNF treatment with clinical remission in week 54 (w54).

Figure S2. Cumulative incidence of clinical remission (time to first clinical remission) in Kaplan-Meier analysis.

AUTHORSHIP

Guarantor of the article: None.

Author contributions: All authors had access to the study data, reviewed and approved the final manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declaration of personal interests: AS has received consulting fees from AbbVie, Biogen, Janssen, MSD, Mundipharma, Takeda as well as lecture fees and travel accommodations from AbbVie, Falk Foundation, Janssen, MSD, Mundipharma, Takeda and research funding from AbbVie and Pentax. CL has no conflict of interest. RA has received consulting fees from AbbVie, Index Pharmaceuticals AB and Takeda as well as lecture fees and travel accommodations from AbbVie, Falk Foundation, MSD and Takeda. TB has received honoraria from Intercept Pharmaceuticals, Falk and Norgine, travel expenses from Gilead and has participated in non-interventional trials for Norgine and Bayer in the past 2 years. AD has received consulting fees from Allergosan, AbbVie, Ferring, Hexal, Hospira, Janssen, MSD, Mundipharma, Pharmacosmos, Takeda and Vifor as well as lecture fees and travel accommodations from Allergosan, AbbVie, Falk Foundation, Ferring, Janssen, MSD, Mundipharma, Pharmacosmos, Takeda, Vifor. KE has received travel accommodations from AbbVie. JH has received consulting fees and grant funding from Takeda, Braun and Bayer Technology services as well as lecture fees and travel accommodations from AbbVie, Falk Foundation, MSD, Boston Scientific, GWT TUD and Takeda. FH has received consulting fees from AbbVie, Falk, MSD and Takeda, lecture fees and travel accommodations from AbbVie, Falk Foundation, MSD and Takeda. MFN reports about consulting fees from MSD Sharp & Dohme GmbH, from PPM Services S.A., Index Pharmaceuticals AB, Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Janssen Cilag GmbH, Pentax Europe GmbH, e.Bavarian Health GmbH, Takeda Pharma GmbH. He received lecture fees and travel expenses from AbbVie GmbH & Co. KG, Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Falk Foundation, Janssen Cilag GmbH, Takeda Pharma GmbH, Hexal AG. He reports also about grants from German Research Council and from German Cancer Aid. JM has received consulting fees from MSD and lecture fees and travel accommodations from AbbVie, Falk Foundation, Janssen, MSD, Mundipharma and Takeda. JCP has received consulting fees from MSD, Takeda and well as lecture fees from AbbVie, Pfizer, Vifor, Falk, MSD and Takeda. RS has received lecture fees and travel accommodations from AbbVie, MSD, Takeda and Ferring. BS served as consultant for AbbVie, Falk, Janssen, Hospira, Merck, MSD, Mundipharma and Takeda, and received lecture fees from AbbVie, Falk, Ferring, Hospira, MSD and Takeda. HS has received lecture fees and travel accommodations from AbbVie, Falk Foundation, MSD, Mundipharma, Shire, Takeda. NT has received consulting fees from Biogen, Janssen, MSD, Mundipharma, Takeda as well as lecture fees and travel accommodations from AbbVie, Falk Foundation, Ferring, Merckle MSD, Takeda. UvA has received lecture fees and travel accommodations from AbbVie, MSD, Takeda and Ferring. DCB has received honoraria for serving on scientific advisory boards for the following companies: AbbVie, Bristol Meyers Squibb, Pfizer, Janssen, MSD, Genentech, Roche, Biogen Takeda, and Forward Pharma. He has organised continuing medical education events that were supported by the following companies: AbbVie, Dr. Falk, Ferring, MSD, Shire, Pfizer, Bristol Meyers Squibb, Roche, Takeda, Nestlé and Recordati. All of his activities and contracts are in conformity with the 'FSA-Kodex Fachkreise' (voluntary self-monitoring code for expert consultants to the pharmaceutical industry), have been checked by the Medicolegal Department of Charité Medical School, Berlin, and have been approved by the directorate of the Faculty of Medicine. CS has received consultancy fees from AbbVie, MSD and Takeda, speaker honoraria from AbbVie, Falk, Hospira, Merckle, MSD, Norgine, Novartis, Shire, Takeda and UCB, and research funding from AbbVie.

Declaration of funding interests: None.

REFERENCES

- Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 6102–8.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; **359**: 1541–9.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2462–76.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; **357**: 228–38.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; **132**: 52–65.
- Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; **142**: 257–65 e1–3.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; **146**: 85–95; quiz e14–5.
- Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 685–98.
- Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 760–7.
- Allez M, Karmiris K, Louis E, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010; **4**: 355–66.
- Ben-Horin S. Loss of response to anti-tumor necrosis factors: what is the next step? *Dig Dis* 2014; **32**: 384–8.
- Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 674–84.
- Roda G, Jharap B, Neeraj N, et al. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; **7**: e135.
- Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; **330**: 864–75.
- Fischer A, Zundler S, Atreya R, et al. Differential effects of $\alpha 4\beta 7$ and GPR15 on homing of effector and regulatory T cells from patients with UC to the inflamed gut in vivo. *Gut* 2016; **65**: 1642–64.
- Stallmach A, Schmidt C, Teich N. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; **10**: 165–75.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; **369**: 699–710.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; **369**: 711–21.
- Gies N, Kroeker KI, Wong K, et al. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**: 522–8.
- Shelton E, Allegritti JR, Stevens B, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015; **21**: 2879–85.
- Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, et al. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. *J Crohns Colitis* 2016; **10**: 402–9.
- Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; doi: 10.1016/j.cgh.2016.02.016 [Epub ahead of print].
- Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **43**: 1090–102.
- Dulai PS, Singh S, Jiang X, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol* 2016; **111**: 1147–55.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; **19**(Suppl A): 5A–36A.
- Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14**: 1660–6.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; **1**: 514.
- Wolfe F. Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. *J Rheumatol* 2004; **31**: 1896–902.
- Brandt JF, Vos LM, Jansen J, et al. Serum Concentration of Anti-TNF Antibodies, Adverse Effects and Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Remission on Maintenance Treatment. *J Crohns Colitis* 2015; **9**: 973–81.
- Kopylov U, Yung D, Engel T, et al. Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; **28**: 1137–44.
- Papoutsaki M, Talamonti M, Giunta A, et al. The impact of methodological approaches for presenting long-term clinical data on estimates of efficacy in psoriasis illustrated by three-year treatment data on infliximab. *Dermatology* 2010; **221**(Suppl. 1): 43–7.
- Jürgens M, Mahachie John JM, Cleyne I, et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 421–7 e1.
- De Vos M, Dewit O, D'Haens G, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naive patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012; **6**: 557–62.
- Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, et al. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **35**: 568–76.
- Boschetti G, Garnerio P, Moussata D, et al. Accuracies of serum and fecal S100 proteins (calprotectin and calgranulin C) to predict the response to TNF antagonists in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; **21**: 331–6.

APPENDIX

AUTHORS COMPLETE AFFILIATION

Andreas Stallmach and Christian Langbein: Department of Internal Medicine IV, Jena University Hospital, D 07743 Jena, Germany; Raja Atreya: Medical Clinic 1, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; Tony Bruns: Department of Internal Medicine IV, Jena University Hospital, D 07743 Jena, Germany; Axel Dignass: Department of Medicine I, Agaplesion Markus Hospital, Frankfurt/Main, Germany; Katrin Ende: Department of Internal Medicine, HELIOS Hospital Erfurt, Erfurt, Germany; Jochen Hampe: Medical Department 1, University Hospital Dresden, Technical University Dresden, Dresden, Germany; Franz Hartmann: Department of Medicine I, Agaplesion Markus Hospital, Frankfurt/Main, Germany; Markus F. Neurath: Medical Clinic 1, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; Jochen Maul: Department of Medicine (Gastroenterology, Infectious Diseases, Rheumatology), Charité Medical School Berlin,

Germany and Gastroenterologie am Bayerischen Platz, Berlin, Germany. Jan C. Preiss: Department of Medicine (Gastroenterology, Infectious Diseases, Rheumatology), Charité Medical School Berlin, Germany; Renate Schmelz: Medical Department 1, University Hospital Dresden, Technical University Dresden, Dresden, Germany; Britta Siegmund: Department of Medicine (Gastroenterology, Infectious Diseases, Rheumatology), Charité Medical School Berlin, Germany; Hermann Schulze: Department of Medicine I, Agaplesion Markus Hospital, Frankfurt/Main, Germany; Niels Teich: Group Practice for Digestive and Metabolic Diseases, Leipzig, Germany; Ulrike von Arnim: Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Germany; Daniel C. Baumgart: Department of Gastroenterology and Hepatology, Charité Medical School, Humboldt-University of Berlin, Germany; Carsten Schmidt: Department of Internal Medicine IV, Jena University Hospital, D 07743 Jena, Germany

4.2 Posterpräsentation:

Wirkung von Vedolizumab auf Patienten-relevante Endpunkte bei Colitis Ulcerosa: Ergebnisse eines deutschlandweiten Registers

Christian Langbein¹, Raja Atreya², Tony Bruns¹, Axel Dignass³, Katrin Ende⁴, Jochen Hampe⁵, Franz Hartmann³, Markus F. Neurath², Jochen Maul^{6,7}, Jan C. Preiss⁶, Renate Schmelz⁵, Britta Siegmund⁶, Carsten Schmidt¹, Hermann Schulze³, Niels Teich⁸, Ulrike von Arnim⁹, Daniel C. Baumgart¹⁰, Andreas Stallmach¹

¹Klinik für Innere Medizin IV, Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Jena.

²Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. ³Agaplesion Markus Krankenhaus. ⁴Helios-Klinikum Erfurt.

⁵Universitätsklinikum Dresden. ⁶Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin.

⁷Gastroenterologie am Bayerischen Platz (Berlin). ⁸Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (Leipzig). ⁹Klinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. ¹⁰Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum.

Veröffentlicht als: **Posterpräsentation beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) am 29.04.2017 in Mannheim.**

Wir führten eine separate Analyse basierend auf den Daten unserer Studie von 2016 bei den CU-Patienten durch, die ein Jahr mit Vedolizumab therapiert wurden (N=60). Als patientenrelevanter Endpunkt galt dabei das Sistieren rektaler Blutbeimengungen bei den täglichen Stuhlentleerungen vor der erneuten VDZ-Infusion. Die Gesamtlebensqualität wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) bewertet. Therapieabbrüche oder fehlende Daten wurden mittels NRI berücksichtigt.

Wirkung von Vedolizumab auf Patienten-relevante Endpunkte bei Colitis Ulcerosa: Ergebnisse eines deutschlandweiten Registers

Christian Langbein¹, Raja Atreya², Tony Bruns¹, Axel Dignass³, Katrin Ende⁴, Jochen Hampe⁵, Franz Hartmann³, Markus F. Neurath², Jochen Maul^{6,7}, Jan C. Preiss⁸, Renate Schmelz⁵, Britta Siegmund⁶, Carsten Schmidt¹, Hermann Schulze³, Niels Teich⁸, Ulrike von Arnim⁹, Daniel C. Baumgart¹⁰, Andreas Stallmach¹

¹Klinik für Innere Medizin IV, Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Jena ²Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
³Agaplesion Markus Krankenhaus ⁴Helios Klinikum Erfurt ⁵Universitätsklinikum Dresden ⁶Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin
⁷Gastroenterologie am Bayerischen Platz (Berlin) ⁸Interistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (Leipzig)
⁹Klinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg ¹⁰Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum

Einleitung

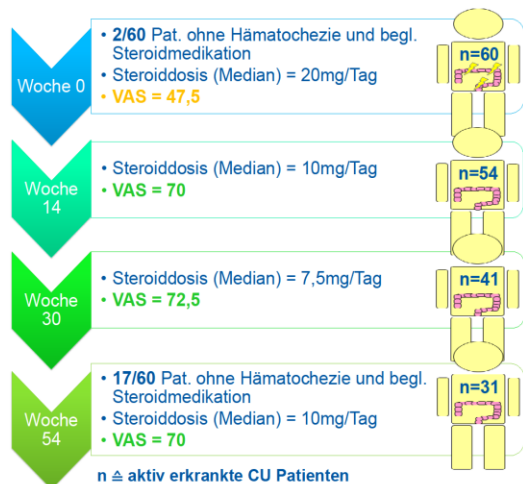
Für die Beurteilung der therapeutischen Effektivität bei Patienten mit **chronisch-entzündlichen Erkrankungen** werden patientenbezogene Endpunkte immer wichtiger. So ist das **Sistieren rektaler Blutbeimengungen** bei Patienten mit **Colitis ulcerosa (CU)** ein international zunehmend akzeptierter Endpunkt in klinischen Studien und ein in der klinischen Praxis anzustrebendes Therapieziel. Wir untersuchten deshalb die Effektivität von **Vedolizumab (VDZ)**, einem seit Mai 2014 zugelassenem monoklonalen Antikörper gegen alpha4-beta7-Integrine, bei Patienten mit CU.

Methodik

Aus 9 deutschen Behandlungszentren wurden relevante Daten von 60 Patienten mit **aktiver CU** über 1 Jahr prospektiv zu Woche 0, 2, 6, 14, 30 und 54 in einer Registerstudie dokumentiert und ausgewertet. Primärer Endpunkt war das **Sistieren der rektalen Blutbeimengungen** bei den täglichen Stuhleerungen in den vorangegangenen 7 Tagen vor der erneuten intravenösen Gabe von 300 mg Vedolizumab. Parallel dazu wurde die Gesamtlebensqualität durch eine visuelle Analogskala (VAS; 0-100) erfasst. Therapieabbrüche oder fehlende Daten wurden mit der Non-responder-Imputation (NRI) berücksichtigt.

Woche	0	2	6	14	30	54
Kein Blut im Stuhl	6,7%	25%	36,7%	43,3%	36,7%	33,3%
Kein Blut im Stuhl/keine Steroide	3,3%	10%	23,3%	26,7%	30,0%	28,3%

Tab. 1: Angaben (in %) zu rektaler Blutung bei CU Pat. von Woche 0 bis Woche 54



Diskussion

Die Behandlung mit **Vedolizumab** führt bei Patienten mit schwer verlaufender **Colitis Ulcerosa** und **akuter Entzündungsaktivität** in ca. 1/3 der Fälle zu einem **raschen Sistieren der rektalen Blutbeimengungen**. Das geht mit einer signifikant **höheren Lebensqualität** der Patienten einher. Langfristig kann dieser wichtige Endpunkt jedoch nur bei ca. 30% der Patienten ohne begleitende Steroidmedikation erreicht werden.

*Stallmach, A., et al. (2016). "Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease - a prospective multicenter observational study." Alimentary Pharmacol Ther 44(11-12): 1199-1212.

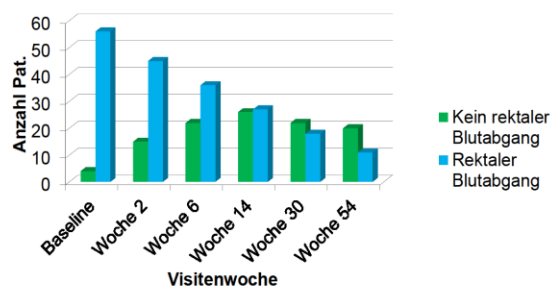


Abb. 1: Rektaler Blutabgang bei CU Patienten (mit oder ohne begl. Steroidmedikation)

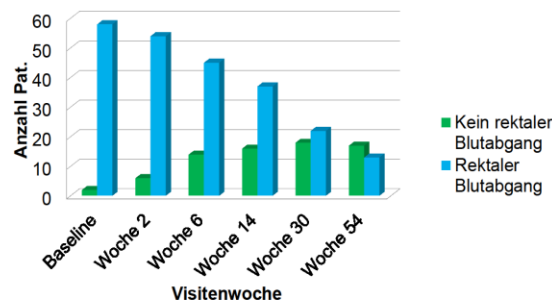


Abb. 2: Rektaler Blutabgang bei CU Patienten ohne begl. Steroidmedikation

Ergebnisse

81,7% der Patienten waren mit Biologika (TNF-Antikörpern) vorbehandelt, 40% mussten in den letzten 12 Monaten vor der Behandlung mit VDZ hospitalisiert werden und 53 % erhielten zu Woche 0 Steroide (Median 20 mg, 2-60 mg/Tag). Zu Woche 54 berichteten 20 von 60 Patienten (33,3%) über ein **Sistieren der Hämatochezie**. Bei 17 von 60 Patienten (28,3%) wurde dieser Endpunkt ohne begleitende Steroidmedikation erreicht. Zu Woche 54 nahmen 5 Patienten zusätzlich im Median 10 mg Prednison am Tag ein. Die über die VAS erfasste Lebensqualität der Patienten stieg von „47,5“ (Woche 0) auf „70,0“ (Woche 14), „72,5“ (Woche 30) und „70“ (Woche 54) an ($p < 0,000001$).

5 Diskussion

Die medikamentösen Behandlungskonzepte chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sind vielfältig und dienen insbesondere der akuten Beschwerdelinderung. Gleichwohl ist das Risiko unerwünschter Ereignisse und Komplikationen nicht zu unterschätzen. TNF- α -Antagonisten stellen eine sinnvolle und effiziente Alternative zur übermäßigen Steroideinnahme dar, dennoch spricht ein großer Teil der Patienten nicht auf die Therapie an oder muss diese aufgrund von Unverträglichkeiten vorzeitig abbrechen. Dadurch besteht fortan das Interesse an effektiven Therapiestrategien zur Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität bei CED-Patienten.

5.1 Studien über die Effektivität von Vedolizumab

Ziel unserer Studie war es, die klinische Wirksamkeit von Vedolizumab bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr unter Therapiebedingungen der täglichen Praxis zu bestimmen. Dazu schlossen wir 67 Patienten mit Morbus Crohn und 60 mit Colitis ulcerosa im aktiven Krankheitsstatus in unser Studienregister ein, die zwischen Juli 2014 und März 2015 mindestens eine VDZ-Infusion erhalten haben. Baumgart et al. haben 2016 in einer landesweiten Studie bereits die Wirksamkeit von Vedolizumab an Patienten mit CED während einer Induktionstherapie über 14 Wochen analysiert (Baumgart et al. 2016). 63 von den insgesamt 127 Patientendaten stammen aus deren Studie und wurden in unser Register einbezogen. Die übrigen Daten wurden uns von ausgewählten deutschen Studienzentren zur Verfügung gestellt, darunter sechs Universitätskliniken, zwei kommunale Kliniken und eine fachspezifische ambulante Einrichtung (siehe Kap. 4.1). Wir haben die langfristige Wirksamkeit von VDZ unter klinischen Alltagsbedingungen untersucht und die Ergebnisse mit denen aus vorherigen randomisierten kontrollierten Studien verglichen. Seit der Zulassung des Wirkstoffes beschäftigen sich stetig zahlreiche Autoren mit der Wirksamkeit von Vedolizumab bei CED (Bryant et al. 2015, Garnock-Jones 2015, Hagan und Cross 2015, Lam und Bressler 2014, McLean und Cross 2016, Rosario et al. 2017b, Schreiber et al. 2015, Stallmach et al. 2016a). Dulai et al. haben die Wirksamkeit von VDZ in einer US-amerikanischen Studie untersucht. (Dulai et al. 2016b). In deren Kohorte befanden sich ausschließlich

Patienten mit Morbus Crohn. Wir haben dennoch zum Vergleich mit unseren Ergebnissen Bezug auf deren Studie genommen, da zu diesem Zeitpunkt kaum Studien mit Langzeitdaten über den Einsatz von VDZ in täglicher Praxis vorlagen.

5.2 Klinische Remission nach einem Jahr Therapie mit Vedolizumab

Von den 67 MC- und 60 CU-Patienten in unserem Register, die eine Therapie mit VDZ begonnen haben, erreichten 21% (N=14) bzw. 25% (N=15) nach 54 Wochen klinische Remission. In den Zulassungsstudien wurden höhere Remissionsraten von 39% bzw. 36% bei den MC-Patienten und 42% bzw. 45% bei den CU-Patienten nach einer VDZ-Gabe im acht- bzw. vierwöchigen Intervall nach 52 Wochen erzielt ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,004$ bei MC; $p < 0,001$ bei CU) (Feagan et al. 2013, Sandborn et al. 2013). Die geringeren Patientenpopulationen unserer Studie (67 vs. 154 MC-Patienten und 60 vs. 122 CU-Patienten) und die kontrollierten Studienbedingungen der GEMINI-Studien sind unter anderem für die unterschiedlichen Ergebnisse ursächlich.

Wir definierten das Erreichen klinischer Remission anhand eines HBI ≤ 4 bei Morbus Crohn bzw. partiellen Mayo-Scores ≤ 1 ohne rektalen Blutabgang bei Colitis ulcerosa. Dulai et al. legten neben klinischer Remission zusätzlich mukosale Heilung und tiefe Remission (engl. „deep remission“: klinische Remission und mukosale Heilung) als Endpunkte fest, jeweils mit kumulativen Werten von 35%, 63% und 26% nach 12 Monaten der Therapie (Dulai et al. 2016b).

Während Dulai et al. die Daten überwiegend mit Hilfe des nicht-parametrischen Kaplan-Meier-Schätzers oder Log-Rank-Tests analysierten, nutzten wir das Verfahren der Non-Responder-Imputation zur Auswertung. Es lässt sich nicht eindeutig sagen, welches Vorgehen besser geeignet ist. Eine Stichprobenverzerrung, die sich auf den Behandlungseffekt auswirkt, ist durch beide Verfahren letztlich nicht auszuschließen. Zum Vergleich stellten wir neben den Werten der NRI-Analyse auch diejenigen der LOCF- und Kaplan-Meier-Methode gegenüber („last observation carried forward“). Die deutlich höheren Remissionswerte durch Gebrauch des Kaplan-Meier-Schätzers (66% bei MC; 46% bei CU) sprechen dafür, dass der Behandlungseffekt mit dieser Methode zu hoch eingeschätzt wird. Bei der NRI-Analyse wiederum werden die Ergebnisse möglicherweise unterschätzt, da für jeden Studienabbrecher die Therapie unabhängig vom tatsächlichen Effekt im Sinne eines Nicht-Ansprechens gewertet wird.

Panaccione et al. wandten zur Auswertung in ihrer Studie über die Langzeitwirkung von Adalimumab bei Morbus Crohn sowohl die LOCF- als auch die NRI-Methode an (Panaccione et al. 2013). Hierbei wird deutlich, dass die jeweiligen Analyseverfahren bei der Interpretation von Langzeitdaten von hoher Relevanz sind. Die Verwendung multipler Imputationsverfahren wie in der Studie von Olsen et al. über die Therapie von Osteoarthritis stellt eine sinnvolle Möglichkeit dar, um systematische Fehler aufzudecken und die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen (Olsen et al. 2012). Die NRI als konservative Methode sollte neben der LOCF-Methode, welche in den Zulassungsstudien genutzt wurde und dem Kaplan-Meier-Schätzer zum Vergleich herangezogen werden (Feagan et al. 2013, Sandborn et al. 2013). Dadurch wird eine faire Gesamtschau über die Langzeitdaten sowie den Behandlungseffekt gewährt (Olsen et al. 2012, Papoutsaki et al. 2010).

Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa befanden sich unseren Definitionen zufolge im aktiven Krankheitsstatus, sofern der HBI ≥ 5 bzw. der partielle Mayo-Score ≥ 4 war. Shelton et al. verwendeten ebenso den HBI als Aktivitätsindex bei MC-Patienten. CU-Patienten wurden anhand des „Simple Clinical Colitis Activity Index“ (SCCAI) eingestuft (Shelton et al. 2015), welcher wie der partielle Mayo-Score keinen endoskopischen Befund beinhaltet (Bennebroek Evertsz et al. 2013).

Dulai et al. schlossen MC-Patienten mit moderat bis schwer aktiver Erkrankung in ihre Studie ein und definierten die Krankheitsaktivität u.a. anhand eines HBI > 7 bzw. > 16 . Sie haben darüber hinaus zur Erfassung der Krankheitsaktivität zusätzlich zu den klinischen Angaben auch endoskopische und radiologische Befunde einbezogen. Klinische Remission setzte laut ihrer Definition die vollständige Linderung der krankheitsbedingten Symptome voraus, Aktivitätsindices wie der HBI wurden im Gegensatz zu unserer Analyse hierbei nicht berücksichtigt. Abgesehen von einer deutlich größeren Stichprobenzahl an MC-Patienten (N=212) führten deren Analysemethode, Behandlungsstrategien und Definition für klinische Remission zu höheren Werten als bei unserer Studie (35% vs. 21%) (Dulai et al. 2016b).

Die Heilung der Darmschleimhaut (engl. „mucosal healing“) scheint ein durchaus wichtiger Endpunkt für den Therapieeffekt bei CED zu sein, da es mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert wird. Zudem können prädiktive Aussagen bezüglich einer kürzeren Steroideinnahme, weniger Krankenhausaufenthalte, der Notwendigkeit operativer Eingriffe sowie anhaltender Remission getroffen werden (Walsh et al.

2014). Die auf Endoskopien basierenden Scoring-Systeme dienen als guter Maßstab für die Beurteilung des Heilungsverlaufes bei entzündlichen Darmwandveränderungen (Dulai et al. 2015). Dies konnte bereits in verschiedenen Studien gezeigt werden (Arijs et al. 2016, Beigel et al. 2014, Noman et al. 2017, Roblin et al. 2014, Sandborn et al. 2012). Feagan et al. (GEMINI I) konnten mit Hilfe des Mayo-Scores, welcher die endoskopische Beurteilung der Mukosa einschließt, genauere Aussagen über das klinische Outcome einer VDZ-Behandlung bei CU-Patienten treffen. Mucosal healing erreichten 52% bzw. 56% der Patienten, die alle acht bzw. vier Wochen mit VDZ bis zu Woche 52 therapiert wurden ($p < 0,001$) (Feagan et al. 2013).

In unserer Analyse wurden HBI und partieller Mayo-Score sowohl zur Beurteilung des Krankheitsstatus als auch für das Eintreten klinischer Remission bei Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa herangezogen. Durch endoskopische Scores, wie der UCCIS und der SES-CD kann das Ausmaß der entzündeten Darmschleimhaut genauer bestimmt werden. Dies hätte möglicherweise weitere Aussagen in Bezug auf die Behandlungseffektivität von Vedolizumab zugelassen.

Randomisierte kontrollierte Studien zeigen entsprechend den höheren Remissionsraten einen größeren Behandlungserfolg durch VDZ bei Patienten mit CED auf als Studien wie unsere. Sie spiegeln jedoch in den meisten Fällen nicht die Therapiebedingungen der täglichen Praxis wider. Die Auswahl des Studiendesigns, die Stichprobengröße und die Analysemethodik haben u.a. einen entscheidenden Einfluss auf die Effektivität einer Behandlung.

5.3 Steroidfreie Remission nach einem Jahr Therapie mit Vedolizumab

Ähnlich wie die Ergebnisse für klinische Remission waren die Zahlen steroidfreier Remission nach einem Jahr der VDZ-Behandlung in den Zulassungsstudien (Gabe alle vier bzw. acht Wochen) mit 45% bzw. 31% für Patienten mit Colitis ulcerosa und 29% bzw. 32% für Patienten mit Morbus Crohn höher als in unserer Studie (Feagan et al. 2013, Sandborn et al. 2013). Zudem trat bei uns keine signifikante Zunahme im Verlauf ein, da sich nach 14 Wochen 7,5% bzw. 15% der MC- und CU-Patienten in steroidfreier Remission befanden und nach 54 Wochen lediglich 15% bzw. 22%. Andere Studien, welche die Effektivität von VDZ bei Patienten mit CED in täglicher Praxis untersuchten, haben bereits nach 14 Wochen Werte für steroidfreie Remission

zwischen 20% und 40% angegeben (Amiot et al. 2016, Baumgart et al. 2016, Dart et al. 2017, Kopylov et al. 2017, Samaan et al. 2016, Shelton et al. 2015).

Ein signifikantes Ergebnis war in unserer Analyse dennoch zu beobachten: Von den insgesamt 58 Patienten, die von Anfang bis Ende des Beobachtungszeitraumes die VDZ-Behandlung durchführten, waren 72% (41/57) zu Woche 54 frei von einer Steroidmedikation gegenüber 48% zu Beginn (28/57; fehlende Daten eines Patienten; $p=0,002$). Eine separate Analyse der CU-Patienten ($N=30$; fehlende Daten eines Patienten) ergab einen gleichermaßen signifikanten Anstieg steroidfreier Remission von 58% (17/30) vor Behandlungsbeginn auf 83% (25/30) zu Woche 54 ($p=0,02$). Unter den MC-Patienten war die Zunahme der steroidfreien Remission mit 41% (11/27) vor Behandlungsbeginn auf 59% (16/27) zu Woche 54 niedriger und dadurch nicht signifikant. Eine höhere Patientenzahl hätte vermutlich auch hierbei zu einem signifikanten Ergebnis geführt. Ferner war bei der hohen Zahl an MC-Patienten, die vorzeitig die Therapie beendeten ($N=40$) das Eintreten steroidfreier Remission zu einem späteren Zeitpunkt nicht auszuschließen. Amiot et al. konnten anhand größerer Patientenzahlen für MC und CU ($N=173$ bzw. 121) Werte für steroidfreie Remission von 27% und 40% nach 54 Wochen der VDZ-Behandlung nachweisen. Die Werte für anhaltende steroidfreie Remission von Woche 14 bis 54 lagen hingegen bei 8% bzw. 19% für MC und CU, was ihren Erklärungen nach durch die nachträgliche Optimierung der VDZ-Medikation im Behandlungsverlauf zu begründen ist (Amiot et al. 2017). Darüber hinaus wiesen sie daraufhin, dass die abweichenden Populationszahlen der MC- und CU-Patienten nicht hinreichend miteinander vergleichbar waren.

Dulai et al. veröffentlichten 2016 einen Überblick über die gegenwärtige Therapie mit Biologicals und ihren klinischen Nutzen für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (Dulai et al. 2016a). Eine Anti-TNF- α -Therapie mit Infliximab oder Adalimumab ist ihren Beschreibungen zufolge beim moderat bis schwer aktiven Morbus Crohn gegenüber Vedolizumab die effektivere Strategie, sowohl hinsichtlich steroidfreier Remission als auch klinischer Remission. Das stimmt mit den Angaben anderer Literatur überein (Colombel et al. 2007, Hanauer et al. 2002, Sandborn et al. 2013). Interessanterweise werden bei Patienten mit Colitis ulcerosa bezüglich andauernder steroidfreier Remission annähernd gleiche Behandlungseffekte durch Vedolizumab und Infliximab ($>15\%$) angegeben, welche in höheren Bereichen als bei einer Therapie mit Adalimumab und Golimumab ($<10\%$) liegen und unsere Ergebnisse

bekräftigen sowie andere Literatur bestätigt (Dulai et al. 2016a, Feagan et al. 2013, Rutgeerts et al. 2005, Sandborn et al. 2012, Sandborn et al. 2014a).

Bei der Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sollte darauf geachtet werden, die gegenwärtigen Therapiestrategien in Hinblick auf die Vermeidung einer dauerhaften Steroideinnahme und dem Ziel steroidfreier Remission regelmäßig neu zu bewerten.

5.4 Prädiktoren für den Erfolg bzw. das Ansprechen der Therapie mit VDZ

Jeweils 54 MC- und CU-Patienten (N=108) befanden sich nach 14 Wochen der Therapie mit VDZ noch in unserem Studienregister. Eine bedeutsame Erkenntnis über den Behandlungseffekt wurde durch die Analyse der Remissionsraten zu den Wochen 14 und 54 nach Beginn des Beobachtungszeitraumes deutlich: 41 der 54 CU-Patienten befanden sich zu Woche 14 nicht in klinischer Remission, davon erreichten dies 10% (N=4) zu Woche 54. Von den 13 Patienten, die bereits zu Woche 14 in Remission waren, blieben es 85% (11/13) auch bis Woche 54 ($p=0,000001$). Ähnlich zeigte sich das unter den MC-Patienten. Wurde nach 14 Wochen der VDZ-Behandlung kein klinisches Ansprechen erreicht (N=31), war die Chance auf klinische Remission zu Woche 54 mit weniger als 7% (2/31) sehr gering verglichen zu den 52% (12/23), die zu Woche 14 klinisches Ansprechen aufwiesen ($p=0,0003$). Wenn nach 14 Wochen der Therapie demnach MC-Patienten kein klinisches Ansprechen zeigten und CU-Patienten nicht in Remission gelangten (primäre Non-Responder), führte eine weitere Behandlung darüber hinaus zu keinem signifikanten Anstieg der klinischen Remission. Konträr zu dieser Feststellung gaben Dulai et al. einen kontinuierlichen Anstieg der Remissionsraten auch nach einem Jahr der VDZ-Therapie bei MC-Patienten an (Dulai et al. 2016b). Eine neu erschienene Studie von 2018 konnte dies bestätigen, die Remissionsraten waren auch sechs Monate nach Beginn der Behandlung unter den Patienten mit Morbus Crohn steigend. Bei den Patienten mit Colitis ulcerosa hingegen wurde nur eine minimale Verbesserung nach drei Monaten der Therapie beobachtet (Christensen et al. 2018).

Anhand eines Verlaufsbogens haben wir zahlreiche Eigenschaften wie Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Raucherstatus, Krankenhausaufenthalte, operative Eingriffe, Laborparameter, bisherige bzw. begleitende Medikation (Steroide, TNF- α -

Antagonisten, Immunmodulatoren u.a.), die vor Behandlungsbeginn galten, im Nachhinein erfasst. Ausgewählte Parameter wurden ab dem Behandlungsbeginn fortlaufend zu den jeweiligen Visitenwochen bis Woche 54 protokolliert (siehe Anhang, Kap. 8.1).

Eine höhere Chance auf klinische Remission bestand unseren Ergebnissen zufolge bei den CU-Patienten, die weniger als 25 % des Zeitraumes der letzten sechs Monate vor Therapiebeginn Steroide eingenommen haben ($p < 0,02$) und bisher keine Anti-TNF- α -Antagonisten erhielten ($p < 0,02$). Wenngleich der prozentuale Anteil an anti-TNF- α -naiven Patienten verhältnismäßig klein war haben Baumgart et al. in ihrer Induktionsstudie höhere Remissionsraten nach 14 Wochen der VDZ-Therapie bei anti-TNF- α -naiven gegenüber anti-TNF- α -erfahrenen Patienten mit MC und CU festgestellt ($p < 0,05$ vs. $p < 0,023$) (Baumgart et al. 2016). Singh et al. konnten dies in ihrer Studie bei pädiatrischen CED-Patienten gleichermaßen beobachten ($p < 0,04$), wodurch unsere Feststellung bekräftigt wurde (Singh et al. 2016).

Dulai et al. analysierten u.a. prädiktive Faktoren, die mit einem geringeren Therapieerfolg assoziiert sind. Für Patienten mit positiver Raucheranamnese, vergangener Anti-TNF- α -Behandlung, Nachweis perianaler Fisteln und hoher Krankheitsaktivität war das Erreichen klinischer Remission weniger wahrscheinlich (Dulai et al. 2016b). Es ist sinnvoll, Prädiktoren sowohl für einen günstigen als auch für einen schlechten Therapieverlauf zu beleuchten. Auf diese Weise wird die Situation der CED-Patienten genauer eingeschätzt und das Therapieschema kann individuell angepasst werden, um beispielsweise eine Übertherapie bei unkomplizierten Verläufen zu vermeiden oder eine „step-up-Therapie“ bzw. andere intensiviertere Maßnahmen bei ausgedehnter Erkrankung zügig einzuleiten (Beaugerie und Sokol 2012, Da Silva et al. 2014).

Die von uns fortlaufend protokollierten Laborparameter ermöglichten neben der Einschätzung des aktuellen Allgemeinzustandes auch Aussagen über den Krankheitsverlauf. Bei beiden Entitäten sprach eine Reduktion des CRP nach 14 Wochen der Behandlung für das Eintreten klinischer Remission zu Woche 54 ($p = 0,003$ bei CU; $p = 0,01$ bei MC). Die Patienten mit klinischer Remission zu Woche 54 hatten bereits zu Woche 14 ein signifikant niedrigeres CRP als die diejenigen, die nach 54 Wochen keine Remission erreichten oder die Therapie vorher beendeten ($p = 0,02$ bei CU; $p = 0,003$ bei MC). Dies wurde auch in Studien über die Effektivität von Infliximab

bei Patienten mit Morbus Crohn beobachtet, welche den CRP-Wert als wertvollen Biomarker für Krankheitsverlauf und Therapieerfolg bezeichnen. Jürgens et al. erkannten eine Korrelation zwischen früher Normalisierung von CRP und anhaltendem Therapieansprechen ($p < 0,001$) (Jürgens et al. 2011), in ähnlicher Weise wurde dies in der Studie von Reinisch et al. beschrieben ($p = 0,005$) (Reinisch et al. 2012).

57 Patienten aus unserem Register hatten dem Studienlabor vor Therapiebeginn eine Stuhlprobe zur Verfügung gestellt. Anhand des ELISA-Testverfahrens wurde daraufhin das fäkale Calprotectin (FC) ermittelt. Die Patienten mit Colitis ulcerosa, bei denen das FC zu Beginn und Woche 14 bestimmt wurde und die sich zu Woche 54 in Remission befanden, erfolgte bereits nach 14 Wochen eine signifikante Abnahme des FC-Wertes verglichen zu Therapiebeginn ($N = 17$; $p = 0,002$).

Fäkales Calprotectin als Prädiktor für klinische Remission bei CU-Patienten haben De Vos et al. 2012 beschrieben (De Vos et al. 2012). Sie schilderten einen signifikanten Abfall des fäkalen Calprotectins nach nur 2 Wochen Behandlung mit Infliximab bei anti-TNF- α -naiven Patienten, die nach 10 Wochen endoskopische Remission erreichten ($p < 0,001$). Bei den MC-Patienten unserer Studie mit Remission zu Woche 54 ergab der Vergleich der FC-Werte zu Beginn und Woche 14 kein signifikantes Ergebnis ($N = 4$), wenngleich ein Absinken im Behandlungsverlauf zu beobachten war. Eine größere Zahl an Messpaaren bei den MC-Patienten mit klinischer Remission zu Woche 54 hätte sicherlich ein stichhaltigeres Ergebnis zugelassen. Eine Studie von 2015 konnte anhand eines Cutoffs einen FC-Wert von $82 \mu\text{g/g}$ nach 14 Wochen als prädiktiv für klinische Remission bei MC-Patienten unter einer Anti-TNF- α -Therapie mit einer Sensitivität und Spezifität von 93% bzw. 75% nachweisen (Boschetti et al. 2015). Die Werte der Hämoglobin-Konzentration (Hb) stiegen signifikant von Beginn bis Ende des Beobachtungszeitraumes unter den CU-Patienten mit Remission zu Woche 54 ($p = 0,004$). Änderungen der Hb-Konzentration im Verlauf hatten jedoch keinen prädiktiven Einfluss auf die Remission zu Woche 54.

Insgesamt stimmen unsere Schlussfolgerungen mit der Literatur anderer Autoren weitgehend überein. Ein anti-TNF- α -naiver Behandlungsstatus und eine Reduktion des CRP und FC sind als prädiktiv für den Erfolg einer VDZ-Behandlung bei CED-Patienten zu werten (Allegretti et al. 2017, Eriksson et al. 2017, Rosario et al. 2017a). Das Einbeziehen prädiktiver Faktoren kann bei der Bewertung des Therapieerfolges sehr hilfreich sein und sollte auch in zukünftigen Studien Teil der Analyse sein.

5.5 Patientenrelevante Endpunkte bei der Therapie der CED

Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte und Operationen, das erhöhte Mortalitätsrisiko sowie die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit zählen zu wichtigen patientenrelevanten Endpunkten bei der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, da sie zur Optimierung der richtigen Behandlungsstrategie und Vermeidung von Komplikationen beitragen (Stallmach et al. 2015). Die Berücksichtigung solcher Endpunkte ist bei der Behandlung sehr bedeutsam, da dies in vielen Fällen eine Steigerung der Lebensqualität des Patienten begünstigt.

Basierend auf den Daten unserer Studie führten wir eine separate Analyse bei den CU-Patienten durch, die Teilnehmer des Registers waren (N=60). Das Sistieren rektaler Blutbeimengungen bei den täglichen Stuhlentleerungen vor der erneuten VDZ-Infusion galt dabei als patientenrelevanter Endpunkt, die Gesamtlebensqualität wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) bewertet (siehe Kapitel 4.2). Nach 54 Wochen der Behandlung kam es bei 33% der CU-Patienten zum Ausbleiben von Hämatochezien, was mit einem signifikanten Anstieg der Lebensqualität (VAS=70) einherging ($p < 0,000001$). Bei 28% der Patienten wurde dieser Endpunkt ohne begleitende Steroidmedikation erreicht (Langbein et al. 2017).

LeBlanc et al. erklärten in ihrem Review, dass eine Erhaltungstherapie mit Vedolizumab bei Patienten mit Colitis ulcerosa zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beiträgt, was mit unseren Schlussfolgerungen übereinstimmt. Zugleich erwähnten sie die Notwendigkeit weiterer Forschungsarbeiten, da nur wenige Wirkstoffe für die Behandlung von Patienten mit CED existieren, welche sowohl einen positiven Effekt auf die Entzündungsaktivität als auch auf die Lebensqualität besitzen (LeBlanc et al. 2015).

Ein signifikanter Unterschied zwischen kontrollierten Studien und denen, welche die Situation in täglicher Praxis darstellen, ließ sich bezüglich der Wirkung einer VDZ-Behandlung auf patientenrelevante Endpunkte nicht feststellen. Der größte Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen durch VAS oder IBDQ) ereignete sich in unserer Arbeit und anderen Studien während den ersten 14 Wochen der Therapie, danach traten in den meisten Fällen keine großen Änderungen auf (Chandar et al. 2015, Essat et al. 2016, Feagan et al. 2013, Parikh et al. 2013, Vivio et al. 2016). Weitere Studien, welche die Langzeiteffektivität von Vedolizumab und

anderen Biologicals analysieren sind notwendig, um die Bedeutung patientenrelevanter Endpunkte, des Therapieerfolges und der Gesamtlebensqualität hervorzuheben (LeBlanc et al. 2015, Jharap et al. 2015).

5.6 Ausblick

Die Patienten unserer Studie wurden über einen Zeitraum von 54 Wochen beobachtet. Im Verlauf haben 69 der 127 Patienten die Therapie mit Vedolizumab aufgrund mangelnden Therapieansprechens, klinischer Verschlechterung, Auftreten unerwünschter Ereignisse oder anderer Faktoren vorzeitig beendet. Da wir nicht ausschließen konnten, dass die Studienabbrecher zu einem späteren Zeitpunkt einer fortlaufenden Behandlung klinische Remission erreicht hätten, wäre eine weitere Verlaufsbeobachtung dieser Patienten durchaus interessant gewesen.

In den GEMINI-LTS-Studien (engl. long-term safety) wird fortlaufend die Effektivität von VDZ bei den Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa aus den Zulassungsstudien und einer weiteren Kohorte mit VDZ-naiven Patienten untersucht. 2017 wurden vorläufige Daten dazu veröffentlicht. Dabei stellte sich neben den steigenden Remissionszahlen und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch heraus, dass eine höhere Dosierfrequenz von VDZ bei den bisherigen Non-Respondern zu einem besseren klinischen Outcome führte (Vermeire et al. 2017, Loftus et al. 2017).

In den klinischen Studien über die Therapie mit Vedolizumab wurde meist eine hohe Zahl an Patienten mit CED eingeschlossen. Dennoch konnten aufgrund des Studiendesigns und der Einschlusskriterien oftmals nicht alle Patienten bei der Analyse berücksichtigt werden, wodurch die Ergebnisse letztlich nur für ein definiertes Kollektiv galten. Neben den Patienten mit fehlgeschlagener Anti-TNF- α -Therapie ist es sinnvoll, in zukünftigen Studien auch diejenigen einzubeziehen, die noch nie mit Biologicals therapiert wurden oder nach vorzeitigem Abbruch der VDZ-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt einen erneuten Versuch tätigen. Auf diese Weise können die Therapiebedingungen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im klinischen Alltag besser quantifiziert werden.

6 Schlussfolgerungen

In der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen haben Biologicals einen großen Stellenwert. In den Zulassungsstudien von 2013 wurde die klinische Wirksamkeit des $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antagonisten Vedolizumab bereits ein Jahr lang an Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa erprobt.

Unsere Studie konnte unter Berücksichtigung von Therapiebedingungen der täglichen Praxis einen moderaten Langzeiterfolg von Vedolizumab an Patienten mit CED nachweisen, bei denen eine vorherige Behandlung mit Immunmodulatoren und TNF- α -Antagonisten keine ausreichende Linderung der Krankheitsaktivität zeigte.

Die Ergebnisse der Endpunkte „klinische Remission“, „Response“ und „steroidfreie Remission“ nach einem Jahr Therapie mit VDZ erreichten in unserer Arbeit nicht das Niveau vieler kontrollierter Studien. Ursächlich dafür sind u.a. unterschiedliche Patientenkohorten, Behandlungsstrategien, Ko-Medikation und Definition für klinische Remission. Ein Großteil der 127 Patienten unserer Studie hätte zudem die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien nicht erfüllt. Dies hebt hervor, dass die Ergebnisse in klinischen Studien oftmals nur für ein definiertes Patientenkollektiv gelten und nicht die Therapiebedingungen des täglichen Alltags widerspiegeln.

Basierend auf der Auswertung unserer Daten hatten Patienten mit Colitis ulcerosa, die nach 14 Wochen nicht in klinischer Remission waren und Patienten mit Morbus Crohn ohne ausreichendes klinisches Ansprechen nach 14 Wochen der Behandlung mit Vedolizumab nur eine geringe Aussicht auf klinische Remission nach einem Jahr durch eine fortlaufende Therapie. In diesem Kontext muss die gegenwärtige Therapie zu regelmäßigen Zeitpunkten neu evaluiert werden und bei mangelnder Wirksamkeit durch zusätzliche bzw. alternative Behandlungsmaßnahmen optimiert werden.

Es ist weiterhin notwendig die Behandlungsstrategien chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen unter klinischen Alltagsbedingungen in prospektiven Studien zu untersuchen. Ferner könnte der direkte Vergleich von TNF- α -Blockern und Integrin-Antagonisten oder nachfolgenden Wirkstoffgruppen hinsichtlich ihrer Effektivität zu weiteren Erkenntnissen verhelfen. Eine Optimierung des Therapieschemas kann die Chance auf klinische und steroidfreie Remission beträchtlich erhöhen und das Risiko unerwünschter Ereignisse sowie ineffizienter Behandlungen bei Patienten mit CED vermindern.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, Storm M, Ananthakrishnan A, Yajnik V, Korzenik J. 2017. Predictors of clinical response and remission at 1 year among a multicenter cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *Digestive Diseases and Sciences*, 62 (6):1590-1596.
- Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, Buisson A, Stefanescu C, Trang-Poisson C, Altwegg R, Marteau P, Vaysse T, Bourrier A, Nancey S, Laharie D, Allez M, Savoye G, Moreau J, Gagniere C, Vuitton L, Viennot S, Aubourg A, Pelletier AL, Bouguen G, Abitbol V, Bouhnik Y. 2016. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14 (11):1593-1601 e1592.
- Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, Buisson A, Stefanescu C, Trang-Poisson C, Altwegg R, Marteau P, Vaysse T, Bourrier A, Nancey S, Laharie D, Allez M, Savoye G, Moreau J, Vuitton L, Viennot S, Aubourg A, Pelletier AL, Bouguen G, Abitbol V, Gagniere C, Bouhnik Y, Group O-Is, Getaid T. 2017. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 46 (3):310-321.
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. 2011. Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease: an ecologic analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17 (5):1138-1145.
- Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, Ferrante M, Götz M, Katsanos KH, Kießlich R, Ordás I, Repici A, Rosa B, Sebastian S, Kucharzik T, Eliakim R. 2013. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7 (12):982-1018.
- Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. 2012. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Digestive Diseases and Sciences*, 57 (6):1618-1623.
- Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. 2014. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 20 (5):1165-1179.
- Arijs I, De Hertogh G, Lemmens B, Van Lommel L, de Bruyn M, Vanhove W, Cleynen I, Machiels K, Ferrante M, Schuit F, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. 2016. Effect of vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut*, 67 (1):43-52.
- Armstrong AM, Gardiner KR, Kirk SJ, Halliday MI, Rowlands BJ. 1997. Tumour necrosis factor and inflammatory bowel disease. *British Journal of Surgery*, 84 (8):1051-1058.
- Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus EV, Yawn BP, Dickson ER, Melton LJ. 2003. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a united states community. *Gastroenterology*, 125 (5):1364-1369.
- Baumgart DC, Carding SR. 2007. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet*, 369 (9573):1627-1640.

- Baumgart DC, Sandborn WJ. 2007. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*, 369 (9573):1641-1657.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. 2012. Crohn's disease. *The Lancet*, 380 (9853):1590-1605.
- Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S, Vedolizumab Germany C. 2016. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice--a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 43 (10):1090-1102.
- Beaugerie L, Sokol H. 2012. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 18 (29):3806-3813.
- Beigel F, Deml M, Schnitzler F, Breiteneicher S, Göke B, Ochsenkühn T, Brand S. 2014. Rate and predictors of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-TNF-alpha antibodies. *PLoS ONE*, 9 (6):e99293.
- Bennebroek Evertsz F, Nieuwkerk PT, Stokkers PC, Ponsioen CY, Bockting CL, Sanderman R, Sprangers MA. 2013. The patient simple clinical colitis activity index (P-SCCAI) can detect ulcerative colitis (UC) disease activity in remission: a comparison of the P-SCCAI with clinician-based SCCAI and biological markers. *J Crohns Colitis*, 7 (11):890-900.
- Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. 2002. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Surgery*, 184 (1):45-51.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. 2001. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *American Journal Of Gastroenterology*, 96 (4):1116-1122.
- Boirivant M, Cossu A. 2012. Inflammatory bowel disease. *Oral Diseases*, 18 (1):1-15.
- Boschetti G, Garnero P, Moussata D, Cuerq C, Préaudat C, Duclaux-Loras R, Mialon A, Draï J, Flourié B, Nancey S. 2015. Accuracies of serum and fecal S100 proteins (Calprotectin and Calgranulin C) to predict the response to TNF antagonists in patients with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21 (2):331-336.
- Brandse JF, Vos LM, Jansen J, Schakel T, Ponsioen CI, van den Brink GR, D'Haens GR, Lowenberg M. 2015. Serum concentration of anti-TNF antibodies, adverse effects and quality of life in patients with inflammatory bowel disease in remission on maintenance treatment. *J Crohns Colitis*, 9 (11):973-981.
- Bryant RV, Sandborn WJ, Travis SPL. 2015. Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? *Journal of Crohn's and Colitis*, 9 (4):356-366.
- Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, EpiCom E. 2013. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*, 7 (4):322-337.
- Chandar AK, Singh S, Murad MH, Peyrin-Biroulet L, Loftus JEV. 2015. Efficacy and safety of natalizumab and vedolizumab for the management of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21 (7):1695-1708.
- Christensen B, Colman RJ, Micic D, Gibson PR, Goepfinger SR, Yarur A, Weber CR, Cohen RD, Rubin DT. 2018. Vedolizumab as induction and maintenance for inflammatory bowel disease: 12-month effectiveness and safety. *Inflammatory Bowel Diseases*, 24 (4):849-860.

- Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, Andersen V, Andrews JM, Annesse V, Brand S, Brant SR, Cho JH, Daly MJ, Dubinsky M, Duerr RH, Ferguson LR, Franke A, Gearry RB, Goyette P, Hakonarson H, Halfvarson J, Hov JR, Huang H, Kennedy NA, Kupcinskis L, Lawrance IC, Lee JC, Satsangi J, Schreiber S, Théâtre E, van der Meulen-de Jong AE, Weersma RK, Wilson DC, Parkes M, Vermeire S, Rioux JD, Mansfield J, Silverberg MS, Radford-Smith G, McGovern DPB, Barrett JC, Lees CW. 2016. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *The Lancet*, 387 (10014):156-167.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. 2007. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 132 (1):52-65.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. 2011. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140 (6):1785-1794.
- D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van De Mierop FJ, Coche J-CR, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hootehem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D. 2008. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet*, 371 (9613):660-667.
- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. 2007. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 132 (2):763-786.
- Da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. 2014. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 20 (28):9458-9467.
- Danese S, Fiocchi C. 2011. Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, 365 (18):1713-1725.
- Danese S, Sans M, Fiocchi C. 2004. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*, 3 (5):394-400.
- Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. 2005. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 11 (46):7227-7236.
- Dart RJ, Samaan MA, Powell N, Irving PM. 2017. Vedolizumab: toward a personalized therapy paradigm for people with ulcerative colitis. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 10:57-66.
- Das KM. 1999. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease (new insights into autoimmune pathogenesis). *Digestive Diseases and Sciences*, 44 (1):1-13.
- de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, Lamb CA, Luo Y, Kennedy NA, Jostins L, Rice DL, Gutierrez-Achury J, Ji S-G, Heap G, Nimmo ER, Edwards C, Henderson P, Mowat C, Sanderson J, Satsangi J, Simmons A, Wilson DC, Tremelling M, Hart A, Mathew CG, Newman WG, Parkes M, Lees CW, Uhlig H, Hawkey C, Prescott NJ, Ahmad T, Mansfield JC, Anderson CA, Barrett JC. 2017. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nature genetics*, 49 (2):256-261.

- De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, Franchimont D, Moreels T, Staessen D, Terriere L, Vander Cruyssen B, Louis E, BIRD obo. 2012. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 6 (5):557-562.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollon F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP, European Cs, Colitis O. 2010. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis*, 4 (1):28-62.
- Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, Jantschek G, Kroesen A, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Reinshagen M, Rogler G, Schleiermacher D, Schmidt C, Schreiber S, Schulze H, Stange E, Zeitz M, Hoffmann JC, Stallmach A. 2011. [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Z Gastroenterol*, 49 (9):1276-1341.
- Duchmann R, Hoffmann J, Marth T, Schneider T, Stallmach A, Zeitz M. 1999. Mukosales Immunsystem im Darm - Immunologische Grundlagen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und der HIV-induzierten Enteropathie. In: *magazin forschung* 1/1999.
- Dulai PS, Levesque BG, Feagan BG, D'Haens G, Sandborn WJ. 2015. Assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease: review. *Gastrointestinal Endoscopy*, 82 (2):246-255.
- Dulai PS, Singh S, Vande Casteele N, Boland BS, Sandborn WJ. 2016a. How will evolving future therapies and strategies change how we position the use of biologics in moderate to severely active inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 22 (4):998-1009.
- Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, Whitehead D, Hudesman D, Lukin D, Swaminath A, Shmidt E, Wang S, Boland BS, Chang JT, Kane S, Siegel CA, Loftus EV, Sandborn WJ, Sands BE, Colombel JF. 2016b. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol*, 111 (8):1147-1155.
- Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, Karling P, Söderman C, Myrelid P, Cao Y, Sjöberg D, Thörn M, Karlén P, Hertervig E, Strid H, Ludvigsson JF, Almer S, Halfvarson J. 2017. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52 (6-7):722-729.
- Essat M, Tappenden P, Ren S, Bessey A, Archer R, Wong R, Lobo A, Hoque S. 2016. Vedolizumab for the treatment of adults with moderate-to-severe active ulcerative colitis: an evidence review group perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*, 34 (3):245-257.
- Faubion WAJ, Loftus EVJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. 2001. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 121 (2):255-260.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J,

- Parikh A, Group GS. 2013. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 369 (8):699-710.
- Fefferman DS, Farrell RJ. 2005. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance and use in clinical practice. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3 (1):11-24.
- Feuerstein JD, Cheifetz AS. 2014. Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic Proceedings*, 89 (11):1553-1563.
- Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, Madsen K, Kaplan GG. 2013. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 27 (3):e18-e24.
- Garnock-Jones KP. 2015. Vedolizumab: a review of its use in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis or Crohn's disease. *BioDrugs*, 29 (1):57-67.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2016. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10: K50 Crohn-Krankheit, K51 Colitis ulcerosa, Zugriff zuletzt am 10.02.2019. Statistisches Bundesamt.
- Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN. 2010. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*, 32 (4):522-528.
- Graham DY. 2000. Therapy of *Helicobacter pylori*: current status and issues. *Gastroenterology*, 118 (2):S2-S8.
- Ha C, Ullman TA, Siegel CA, Kornbluth A. 2012. Patients enrolled in randomized controlled trials do not represent the inflammatory bowel disease patient population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10 (9):1002-1007.
- Hagan M, Cross RK. 2015. Safety of vedolizumab in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 14 (9):1473-1479.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. 2002. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*, 359 (9317):1541-1549.
- Harvey RF, Bradshaw JM. 1980. A simple index of Crohn's-disease activity. *The Lancet*, 315 (8167):514.
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, Moum B, Group TIS. 2007. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42 (5):602-610.
- Hesterberg PE, Winsor-Hines D, Briskin MJ, Soler-Ferran D, Merrill C, Mackay CR, Newman W, Ringler DJ. 1996. Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin alpha 4 beta 7. *Gastroenterology*, 111 (5):1373-1380.
- Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W, D'Haens G, Robinson AM, Wang W, Huang B, Lazar A, Thakkar RB, Colombel JF. 2015. Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42 (9):1082-1092.
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre

- E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Buning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H, International IBDGC, Silverberg MS, Annesse V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. 2012. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491 (7422):119-124.
- Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidler H, van Moerkercke W, Ballet V, Noman M, Hoffman I, van Assche G, Rutgeerts PJ, van Steen K, Vermeire S. 2011. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9 (5):421-427.e421.
- Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. 2003. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *The American Journal of Medicine*, 114 (1):39-43.
- Ket SN, Palmer R, Travis S. 2015. Endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease. *Current Gastroenterology Reports*, 17:50.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. 2011. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 474 (7351):307-317.
- Ko JK, Auyeung KK. 2014. Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy. *Current Pharmaceutical Design*, 20 (7):1082-1096.
- Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, Ungar B, Yanai H, Maharshak N, Ben-Bassat O, Lichtenstein L, Bar-Gil Shitrit A, Israeli E, Schwartz D, Zittan E, Eliakim R, Chowers Y, Ben-Horin S, Dotan I. 2017. Efficacy and safety of vedolizumab for induction of remission in inflammatory bowel disease-the Israeli real-world experience. *Inflamm Bowel Dis*, 23 (3):404-408.
- Lakatos PL. 2006. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*, 12 (38):6102-6108.
- Lam MCW, Bressler B. 2014. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*, 6 (9):963-971.
- Lamprecht G, Atreya R, Kreis ME, Siegmund B, Stallmach A. 2015. Inflammatory bowel diseases: current medical and surgical therapy. *Viszeralmedizin*, 31 (4):287-289.
- Langbein C, Atreya R, Bruns T, Dignass A, Ende K, Hampe J, Hartmann F, Neurath MF, Maul J, Preiss JC, Schmelz R, Siegmund B, Schulze H, Teich N, von Arnim U, Baumgart DC, Schmidt C, Stallmach A. 2017. Wirkung von Vedolizumab auf Patienten-relevante Endpunkte bei Colitis Ulcerosa: Ergebnisse eines

- deutschlandweiten Registers [Posterpräsentation]. In: 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin.
- Lange K, Stallmach A. 2014. [Crohn's disease - initial diagnosis and course]. *Dtsch Med Wochenschr*, 139 (14):714-717.
- Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. 1997. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood: clinical features, morbidity and mortality in a regional cohort. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32 (2):139-147.
- Larson DW, Pemberton JH. 2004. Current concepts and controversies in surgery for IBD. *Gastroenterology*, 126 (6):1611-1619.
- LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. 2015. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9):Art. No.: CD008655.
- Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. 2008. Use of the non-invasive components of the Mayo Score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 14 (12):1660-1666.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. 2006. American Gastroenterological Association Institute Medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 130 (3):935-939.
- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, The Practice Parameters Committee of the American College of G. 2009. Management of Crohn's disease in adults. *The American Journal Of Gastroenterology*, 104 (2):465-483.
- Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, Ripke S, Lee JC, Jostins L, Shah T, Abedian S, Cheon JH, Cho J, Dayani NE, Franke L, Fuyuno Y, Hart A, Juyal RC, Juyal G, Kim WH, Morris AP, Poustchi H, Newman WG, Midha V, Orchard TR, Vahedi H, Sood A, Sung JY, Malekzadeh R, Westra H-J, Yamazaki K, Yang S-K, The International Multiple Sclerosis Genetics C, The International IBDGC, Barrett JC, Alizadeh BZ, Parkes M, Bk T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK. 2015. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature genetics*, 47 (9):979-986.
- Loftus EV. 2016. Update on the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the United States. *Gastroenterology & Hepatology*, 12 (11):704-707.
- Loftus EVJ, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Kaser A, Panaccione R, Rubin DT, Shafran I, McAuliffe M, Kaviya A, Sankoh S, Mody R, Abhyankar B, Smyth M. 2017. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, 11 (4):400-411.
- Luo Y, de Lange KM, Jostins L, Moutsianas L, Randall J, Kennedy NA, Lamb CA, McCarthy S, Ahmad T, Edwards C, Serra EG, Hart A, Hawkey C, Mansfield JC, Mowat C, Newman WG, Nichols S, Pollard M, Satsangi J, Simmons A, Tremelling M, Uhlig H, Wilson DC, Lee JC, Prescott NJ, Lees CW, Mathew CG, Parkes M, Barrett JC, Anderson CA. 2017. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nature genetics*, 49 (2):186-192.
- McLean LP, Cross RK. 2014. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 8 (3):223-240.

- McLean LP, Cross RK. 2016. DRUG EVALUATION: pharmacodynamic assessment of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 12 (7):833-842.
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. 1994. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*, 35 (3):360-362.
- Nikolaus S, Schreiber S. 2007. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 133 (5):1670-1689.
- Noman M, Ferrante M, Bisschops R, De Hertogh G, Van den Broeck K, Rans K, Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. 2017. Vedolizumab induces long-term mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11 (9):1085-1089.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar J-P, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. 2001. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411 (6837):603-606.
- Olsen IC, Kvien TK, Uhlig T. 2012. Consequences of handling missing data for treatment response in osteoarthritis: a simulation study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20 (8):822-828.
- Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. 2000. Concordance of inflammatory bowel disease among danish twins: results of a nationwide study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 35 (10):1075-1081.
- Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, Thakkar RB, Robinson AM. 2013. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38 (10):1236-1247.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJF, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. 2014. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146 (2):392-400.e393.
- Papoutsaki M, Talamonti M, Giunta A, Costanzo A, Ruzzetti M, Teoli M, Chimenti S. 2010. The impact of methodological approaches for presenting long-term clinical data on estimates of efficacy in psoriasis illustrated by three-year treatment data on infliximab. *Dermatology*, 221 (Suppl. 1):43-47.
- Parikh A, Fox I, Leach T, Xu J, Scholz C, Patella M, Feagan BG. 2013. Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19 (8):1691-1699.
- Podolsky DK. 2002. Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, 347 (6):417-429.
- Ponder A, Long MD. 2013. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*, 5:237-247.
- Potthast S, Rieber A, von Tirpitz C, Wruk D, Adler G, Brambs H-J. 2002. Ultrasound and magnetic resonance imaging in Crohn's disease: a comparison. *European Radiology*, 12 (6):1416-1422.
- Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange EF, Stein J, Hoffmann JC. 2014. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Z Gastroenterol*, 52 (12):1431-1484.

- Prenzler A, Bokemeyer B, von der Schulenburg JM, Mittendorf T. 2011. Health care costs and their predictors of inflammatory bowel diseases in Germany. *Eur J Health Econ*, 12 (3):273-283.
- Quan VA, Saunders BP, Hicks BH, Sladen GE. 1997. Lesson of the week: cyclosporin treatment for ulcerative colitis complicated by fatal pneumocystis carinii pneumonia. *BMJ*, 314 (7077):363-364.
- Rameshshanker R, Arebi N. 2012. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointest Endosc*, 4 (6):201-211.
- Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. 2012. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 35 (5):568-576.
- Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, Paul S. 2014. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12 (1):80-84.e82.
- Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, Fedyk E, Fox I. 2017a. A review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab. *Clinical Pharmacokinetics*, 56 (11):1287-1301.
- Rosario M, French JL, Dirks NL, Sankoh S, Parikh A, Yang H, Danese S, Colombel JF, Smyth M, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Sands BE, Sans M, Fox I. 2017b. Exposure-efficacy relationships for vedolizumab induction therapy in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 11 (8):921-929.
- Rosenstiel P, Sina C, Franke A, Schreiber S. 2009. Towards a molecular risk map--recent advances on the etiology of inflammatory bowel disease. *Semin Immunol*, 21 (6):334-345.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJS, Present D, Sands BE, Colombel JF. 2005. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 353 (23):2462-2476.
- Samaan MA, Pavlidis P, Johnston E, Warner B, Digby-Bell J, Koumoutsos I, Fong S, Goldberg R, Patel K, Gulati S, Medcalf L, Sastrillo M, Brown-Clarke C, Bidewell-Sullivan J, Forsyth K, Lee E, Stanton A, Duncan J, Chung-Faye G, Dubois P, Powell N, Anderson S, Sanderson J, Hayee B, Hussain, Irving PM. 2016. Vedolizumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres. *Frontline Gastroenterology*, 8 (3):196-202.
- Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. 2012. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 142 (2):257-265.e253.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P. 2014a. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146 (1):96-109.e101.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel J-F, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T,

- Rutgeerts P. 2014b. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146 (1):85-95.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A, Group GS. 2013. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 369 (8):711-721.
- Sands BE. 2004. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 126 (6):1518-1532.
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, Fox I, Parikh A, Milch C, Hanauer S. 2014. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*, 147 (3):618-627 e613.
- Schreiber S, Dignass AU, Hartmann H, Kruis W, Rogler G, Siegmund B, Stallmach A, Witte C, Bokemeyer B. 2015. [Current position on vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease]. *Z Gastroenterol*, 53 (6):591-602.
- Schweighoffer T, Tanaka Y, Tidswell M, Erle DJ, Horgan KJ, Luce GE, Lazarovits AI, Buck D, Shaw S. 1993. Selective expression of integrin alpha 4 beta 7 on a subset of human CD4+ memory T cells with hallmarks of gut-trophism. *The Journal of Immunology*, 151 (2):717-729.
- Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, Sauk J, Giallourakis C, Garber J, Hamilton MJ, Tomczak M, Makrauer F, Burakoff RB, Levine J, de Silva P, Friedman S, Ananthakrishnan A, Korzenik JR, Yajnik V. 2015. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 21 (12):2879-2885.
- Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EVJ. 2017. Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 15 (6):857-863.
- Siegel CA. 2011. Review article: explaining risks of inflammatory bowel disease therapy to patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33 (1):23-32.
- Singh N, Rabizadeh S, Jossen J, Pittman N, Check M, Hashemi G, Phan BL, Hyams JS, Dubinsky MC. 2016. Multi-center experience of vedolizumab effectiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22 (9):2121-2126.
- Sohrappour AA, Malekzadeh R, Keshavarzian A. 2010. Current therapeutic approaches in inflammatory bowel disease. *Current Pharmaceutical Design*, 16 (33):3668-3683.
- Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B, Group IS. 2009. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 44 (4):431-440.
- Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. 2009. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*, 330 (3):864-875.

- Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. 2012. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 12:51-51.
- Stallmach A. 2012. [Research in inflammatory bowel disease - an obsolescent model or new perspectives?]. *Z Gastroenterol*, 50 (4):363.
- Stallmach A, Hagel S, Bruns T. 2010. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24 (2):167-182.
- Stallmach A, Schmidt C, Teich N. 2016a. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 10 (2):165-175.
- Stallmach A, Dennler U, Marschall U, Schmidt C. 2015. Patient-relevant endpoints in inflammatory bowel diseases--have changes occurred in Germany over the past twelve years? *J Crohns Colitis*, 9 (5):390-397.
- Stallmach A, Nickel L, Lehmann T, Bokemeyer B, Burger M, Huppe D, Kruis W, Nikolaus S, Preiss JC, Sturm A, Teich N, Schmidt C. 2014. Parameters of a severe disease course in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 20 (35):12574-12580.
- Stallmach A, Langbein C, Atreya R, Bruns T, Dignass A, Ende K, Hampe J, Hartmann F, Neurath MF, Maul J, Preiss JC, Schmelz R, Siegmund B, Schulze H, Teich N, von Arnim U, Baumgart DC, Schmidt C. 2016b. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease - a prospective multicenter observational study. *Aliment Pharmacol Ther*, 44 (11-12):1199-1212.
- Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W. 2006. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 55 (Suppl 1):i1-i15.
- Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinkas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF. 2008. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2 (1):1-23.
- Tidswell M, Pachynski R, Wu SW, Qiu SQ, Dunham E, Cochran N, Briskin MJ, Kilshaw PJ, Lazarovits AI, Andrew DP, Butcher EC, Yednock TA, Erle DJ. 1997. Structure-function analysis of the integrin beta 7 subunit: identification of domains involved in adhesion to MAdCAM-1. *The Journal of Immunology*, 159 (3):1497-1505.
- Truelove SC, Witts LJ. 1955. Cortisone in ulcerative colitis. *British Medical Journal*, 2 (4947):1041-1048.
- Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC. 2008. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 135 (4):1114-1122.
- Velayos FS, Sandborn WJ. 2007. Positioning biologic therapy for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Current Gastroenterology Reports*, 9 (6):521-527.
- Vermeire S, Loftus EVJ, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Kaser A, Panaccione R, Rubin DT, Shafran I, McAuliffe M,

- Kaviya A, Sankoh S, Mody R, Abhyankar B, Smyth M. 2017. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 11 (4):412-424.
- Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Van Assche G. 2018. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *Journal of Gastroenterology*, 53 (5):585-590.
- Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, Monroe K, Dey N, Chen CH, Gutierrez AM, Ciorba MA. 2016. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. *J Crohns Colitis*, 10 (4):402-409.
- Walsh A, Palmer R, Travis S. 2014. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 24 (3):367-378.
- Wehkamp J, Gotz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. 2016. Inflammatory bowel disease. *Dtsch Arztebl Int*, 113 (5):72-82.
- Zhang YZ, Li YY. 2014. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 20 (1):91-99.
- Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. 2005. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chinese Journal of Digestive Diseases*, 6 (4):175-181.

8 Anhang

8.1 Verlaufsbogen „Vedolizumab-Register“

Auszug aus dem Auswertungsbogen: Case Report Form (CRF) des Vedolizumab Registers (Version 1.2 vom 01.03.2015)

Der gesamte Auswertungsbogen beinhaltete den „Baseline-Bogen“ (Woche 0) sowie die Verlaufsbögen der Visitenwochen 2, 6, 10, 14, 30 und 54. Auszugsweise sind der „Baseline-Bogen“ sowie die Verlaufsbögen der Visitenwoche 2 und beispielhaft eine folgende fiktive Visitenwoche aufgeführt. Die letzten Seiten beinhalteten den Grund für das Dokumentationsende sowie das Auftreten schwerwiegende Nebenwirkungen.

Case Report Form

Vedolizumab-Register

Dokumentation von Krankheitsverlauf und Nebenwirkungen
bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen
unter einer Therapie mit Vedolizumab

Akronym: VDZ-Kohorte

Version 1.2 vom 01.03.2015

Patienten-Name _____

Adresse _____

E-Mail _____

Telefon-Nr. _____

Patienten-Nummer

--	--	--	--

 -

--	--	--	--

Zentrum

Patient

EDV Nummer des Zentrums

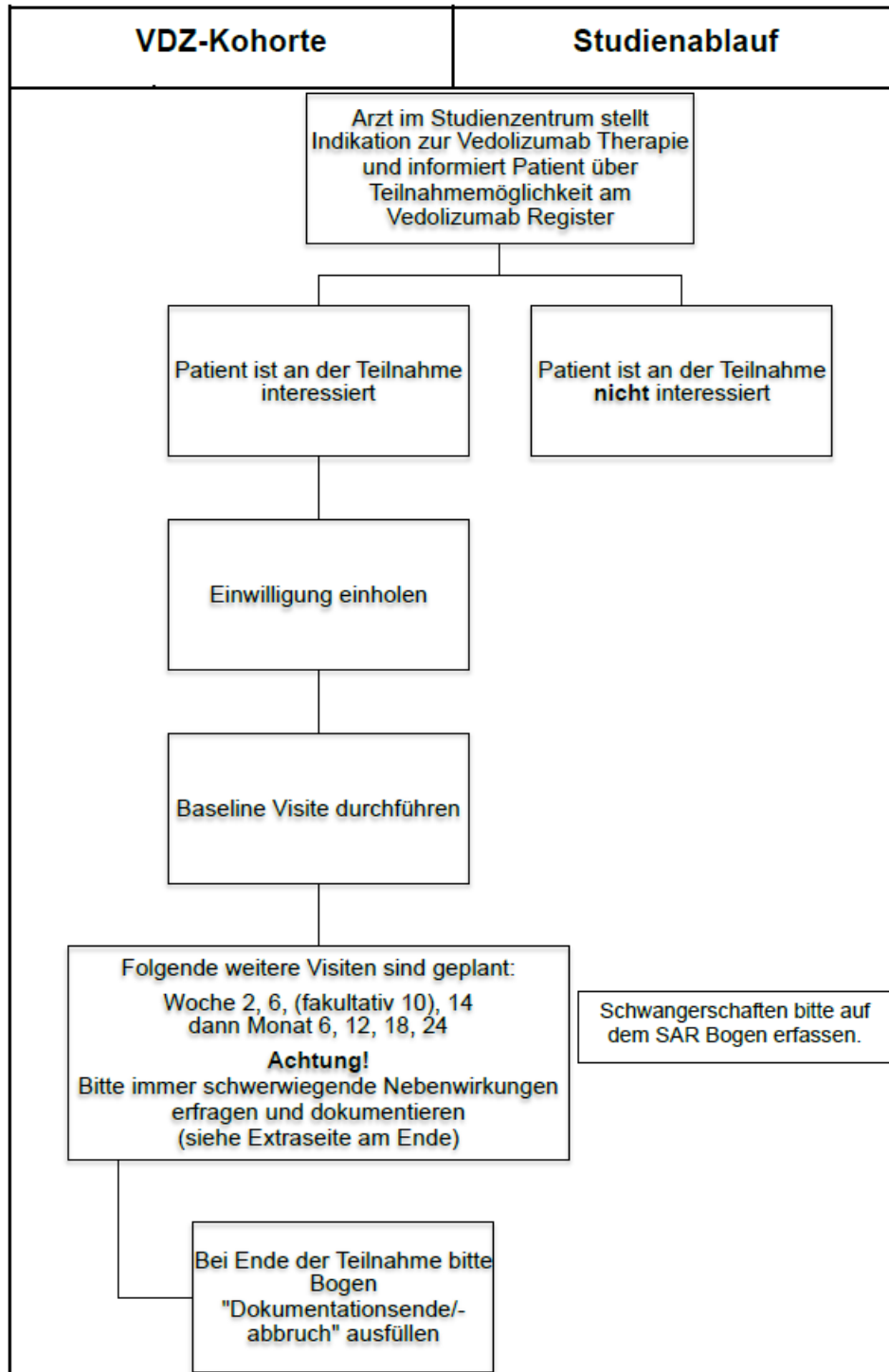
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Vedolizumab Gabe		
	Dosis	Datum
1. Infusion (Woche 0)	<div><div></div><div></div><div></div><div></div></div> mg	<div><div><div></div><div></div><div></div></div> - <div><div></div><div></div><div></div></div> - <div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div>Tag</div><div>Monat</div><div>Jahr</div></div>
2. Infusion (Woche 2)	<div><div></div><div></div><div></div><div></div></div> mg	<div><div><div></div><div></div><div></div></div> - <div><div></div><div></div><div></div></div> - <div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div>Tag</div><div>Monat</div><div>Jahr</div></div>
3. Infusion (Woche 6)	<div><div></div><div></div><div></div><div></div></div> mg	<div><div><div></div><div></div><div></div></div> - <div><div></div><div></div><div></div></div> - <div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div>Tag</div><div>Monat</div><div>Jahr</div></div>
4. Infusion (Woche 10) fakultativ	<div><div></div><div></div><div></div><div></div></div> mg	<div><div><div></div><div></div><div></div></div> - <div><div></div><div></div><div></div></div> - <div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div>Tag</div><div>Monat</div><div>Jahr</div></div>
5. Infusion (Woche 14)	<div><div></div><div></div><div></div><div></div></div> mg	<div><div><div></div><div></div><div></div></div> - <div><div></div><div></div><div></div></div> - <div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div>Tag</div><div>Monat</div><div>Jahr</div></div>

Versandadresse für CRFs:

Kompetenznetz Darmerkrankungen
Hopfenstraße 60
24103 Kiel
Fax: 0431 597 3988

VDZ-Kohorte	CRF-Ausfüllanleitung
<p>Allgemeine Hinweise: Bitte füllen Sie die CRFs zeitnah und leserlich mit einem dokumentenechten schwarzen Kugelschreiber aus.</p> <p>Bitte verwenden Sie zur Dokumentation fehlender Werte folgende Kürzel: n.a. = not available, not assessed, not applicable n.d. = not done n.k. = not known</p> <p>Sind Korrekturen auf dem CRF nötig, sind diese GCP-konform durchzuführen (fehlerhaften Eintrag einmal durchstreichen, korrekte Angabe daneben schreiben und mit Datum und Namenskürzel signieren). Die Verwendung von Tipp-Ex ist nicht erlaubt.</p> <p>Datumsangaben sind im Format TT.MM.JJJJ einzutragen, fehlende Teile sind durch „n.k.“ zu kennzeichnen (z.B. „n.k..01.2007“).</p> <p>Bitte denken Sie daran, dass der Studienarzt an den dafür vorgesehenen Stellen zur Bestätigung der Vollständigkeit und Richtigkeit seine Unterschrift leistet.</p> <p>Seiten, die nicht ausgefüllt wurden (z.B. aufgrund fehlender Visite), bitte komplett durchstreichen und mit Datum und Namenskürzel signieren.</p> <p>Zu den CRFs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Original wird an die Versandadresse für CRFs gesendet. • Der Durchschlag verbleibt im Studienzentrum <p>Nachträgliche Korrekturen nach Versenden des Original-CRFs sind folgendermaßen durchzuführen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzen/korrigieren Sie die Dokumentation auf dem Original • Schicken Sie eine Kopie dieses Blattes an die Versandadresse für CRFs bzw. faxen Sie es mit dem Vermerk „Korrektur“ <p style="text-align: center;">Versandadresse für CRFs: Kompetenznetz Darmerkrankungen Hopfenstraße 60 24103 Kiel Fax: 0431 597 3988</p>	



Baseline-Bogen 1/6	
Pat.-Nr. : - <small style="display: block; text-align: center;">..... Zentrum Patient</small>	Datum : / / <small style="display: block; text-align: center;">Tag Monat Jahr</small>
Datum der Einwilligung: / / <small style="display: block; text-align: center;">Tag Monat Jahr</small>	
Basisangaben	
Diagnose: <input type="radio"/> M. Crohn <input type="radio"/> Colitis ulcerosa Erstdiagnose: / <small style="display: block; text-align: center;">Monat Jahr</small>	
Geburtsdatum: / <small style="display: block; text-align: center;">Monat Jahr</small> Geschlecht: <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich Körpergröße: cm Körpergewicht: kg Raucherstatus: <input type="radio"/> Raucher <input type="radio"/> Ex-Raucher <input type="radio"/> Nicht-Raucher	
Montreal-Klassifikation (2005) M. Crohn : <div style="margin-left: 40px;"> <input type="radio"/> A1 ≤ 16 Jahre bei Diagnose <input type="radio"/> A2 17–40 Jahre <input type="radio"/> A3 > 40 Jahre <input type="radio"/> L1 terminales Ileum <input type="radio"/> L2 Kolon <input type="radio"/> L3 Ileokolon <input type="radio"/> L4 oberer GI-Trakt <input type="radio"/> L4+ unterer GI-Trakt und distale Erkrankung <input type="radio"/> B1 nicht strikturierend, nicht penetrierend <input type="radio"/> B2 strikturierend <input type="radio"/> B3 intern penetrierend <input type="radio"/> B3p perianal penetrierend </div>	
Montreal-Klassifikation (2005) Colitis ulcerosa: <div style="margin-left: 40px;"> <input type="radio"/> E1 Proctitis <input type="radio"/> E2 Linksseitencolitis <input type="radio"/> E3 Pancolitis </div>	

Pat.-Nr. : <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td colspan="4" style="text-align: center;">Zentrum</td></tr> </table> - <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td colspan="4" style="text-align: center;">Patient</td></tr> </table>						Zentrum								Patient				Baseline-Bogen 2/6		
Zentrum																				
Patient																				
Historische Medikation																				
Medikation		nie eingenommen	ja, aber vor mehr als einer Woche	unbekannt																
1.	Mesalazin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
2.	Sulfasalazin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
3.	Budesonid p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
4.	Azathioprin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
5.	6-Mercaptopurin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
6.	Cyclosporin A p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
7.	Tacrolimus p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
8.	Prednisolon p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
9.	Prednisolon i.v. (außer Gabe als Prämedikation bei Infliximab)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
10.	Methotrexat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
11.	Infliximab	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
12.	Adalimumab	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
13.	Golimumab	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
Historische Krankheitssituation																				
		nein	ja																	
CED-assoziierte stationäre Behandlung in den letzten 12 Mo?		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																	
Wurde jemals eine Resektion im Darmbereich durchgeführt?		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																	
Extraintestinale Manifestationen		nein	ja, aber vor mehr als 4 Wochen	unklar																
1.	Arthralgie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
2.	Arthritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
3.	Iritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
4.	Uveitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
5.	Erythema nodosum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
6.	Pyoderma gangraenosum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
7.	orale Aphten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
8.	Analfissur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
9.	perianale Fistel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
10.	andere Fisteln	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
11.	perianaler Abszess	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																
12.	prim. sklerosierende Cholangitis (PSC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																

Pat.-Nr. : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Baseline-Bogen 3/6	
Aktuelle Medikation			
	nein	ja, innerhalb der letzten Woche	Dosis/Tag (in mg)
01. Beispiel	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 8 <input type="text"/> 0
Das Medikament „Beispiel“ wird täglich mit einer Tagesdosis von 80 mg verabreicht.			
1. Mesalazin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2. Sulfasalazin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
3. Budesonid p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
4. Azathioprin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
5. 6-Mercaptopurin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6. Cyclosporin A p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
7. Tacrolimus p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
8. Prednisolon p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
9. Prednisolon i.v. (außer Gabe als Prämedikation bei Infliximab)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	nein	ja, innerhalb der letzten Woche	Dosis (in mg) pro Woche atypisch ODER
10a. Methotrexat i.m.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
10b. Methotrexat s.c.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
	nein	ja, innerhalb der letzten Woche	Erhaltung alle xx Wochen atypisch ODER
11a. Infliximab Induktion und Erhaltung mit 5 mg/kg KG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
11b. Infliximab Induktion mit und Erhaltung 10 mg/kg KG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
12a. Adalimumab Induktion mit 80/40 mg; Erhaltung 40 mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
12b. Adalimumab Induktion mit 160/80 mg; Erhaltung 40 mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
13a. Golimumab Induktion KG<80kg mit 200/100 mg; Erhaltung 50 mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
13b. Golimumab Induktion KG<80kg mit 200/100 mg; Erhaltung 100mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Indikation für Vedolizumab:			
Nebenwirkung unter TNF	TNF-Versager	TNF-naiv	sonstiges
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Pat.-Nr. : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Baseline-Bogen 4/6	
Steroidgabe			
Über wieviel Prozent des Zeitraums der letzten 6 Monate wurden Steroide eingenommen?			
nie	weniger als 25% der Zeit	25% bis 50% der Zeit	über 50% der Zeit
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dauer- therapie			
<input type="radio"/>			
Krankheitsverlauf unter Steroidgabe:			
steroidabhängiger Verlauf	steroidrefraktärer Verlauf	nicht zutreffend, da keine Steroidgabe	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Aktuelles Labor			
Hämoglobin	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="radio"/> [g/dl]	<input type="radio"/> [mmol/l]
		<input type="radio"/> nicht durchgeführt	
Leukozyten	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	[/nl]	<input type="radio"/> nicht durchgeführt
Thrombozyten	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	[/nl]	<input type="radio"/> nicht durchgeführt
Hämatokrit	<input type="text"/> <input type="text"/>	[%]	<input type="radio"/> nicht durchgeführt
CRP	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="radio"/> [mg/l]	<input type="radio"/> [mg/dl]
		<input type="radio"/> nicht durchgeführt	
Calprotectin	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	[mg/kg]	<input type="radio"/> nicht durchgeführt
Aktuelle Krankheitssituation (M. Crohn & Colitis ulcerosa)			
Extraintestinale Manifestationen	nein	ja, innerhalb der letzten 4 Wochen	
1. Arthralgie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2. Arthritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3. Iritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. Uveitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. Erythema nodosum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6. Pyoderma gangraenosum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7. orale Aphten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
8. Analfissur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
9. perianale Fistel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
10. andere Fisteln	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
11. perianaler Abszess	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
12. primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Pat.-Nr.: <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> </tr> </table> - <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 8px;"> Zentrum Patient </div>									<h2 style="margin: 0;">Baseline-Bogen 5/6</h2>
Aktuelle Krankheitssituation (M. Crohn & Colitis ulcerosa)									
Aktuelle Krankheitsaktivität: <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">akuter Schub <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">chronisch aktiv <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">Remission <input type="radio"/></div> </div>									
Partieller EQ-5D: <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/></div> </div>									
Globale Beurteilung des Arztes (PGA): <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">normal <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">leichte Erkrankung <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">mittelschwere Erkrankung <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">schwere Erkrankung <input type="radio"/></div> </div>									
Allgemeinbefinden des Patienten: <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">gut <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">beeinträchtigt <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">schlecht <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">sehr schlecht <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">unerträglich <input type="radio"/></div> </div>									
Fragebogen zur Lebensqualität (IBDQ-D): Gesamtsumme: <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>									
Eine Vorlage des IBDQ-D befindet sich in der Anlage. Falls Werte vorhanden, bitte hier die Gesamtsumme eintragen.									
Persönlicher Gesundheitszustand des Patienten (VAS): Score: <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>									
Bitte lassen Sie den Patienten einen Wert zwischen 0 und 100 schätzen : 0 bedeutet sehr schlecht, 100 bedeutet Es geht mir bestens.									
Aktuelle Krankheitssituation (M. Crohn)									
Harvey Bradshaw Severity Index (HBSI) (Ergänzende Werte):									
Bauchschmerzen am Vortag <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> <small>(0 = keine ; 1 = leicht ; 2 = mittelstark ; 3 = stark)</small>									
Anzahl der ungeformten Stuhlgänge am Vortag <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table>									
Abdominelle Resistenz <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> <small>(0 = nein; 1 = fraglich; 2 = sicher; 3 = sicher und schmerzhaft)</small>									
Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease (SES-CD):									
Werte	Ileum	Zoekum, Ascen- dens	Trans- versum	Descen- dens, Sigmoid	Rektum	Summe			
Anwesenheit und Größe von Ulcera	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			
Ausmaß der ulzerierten Oberfläche	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			
Ausmaß der entzündeten Oberfläche	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			
Anwesenheit und Art von Verengung	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			
Gesamtsumme						<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			
Code-Tabelle	0	1	2	3					
Anwesenheit und Größe von Ulcera <small>Ø = Durchmesser</small>	Keine	Aphthöse Ulcera <small>(Ø 0.1–0.5cm)</small>	Große Ulcera <small>(Ø 0.5–2cm)</small>	Sehr große Ulcera <small>(Ø >2cm)</small>					
Ausmaß der ulzerierten Oberfläche	0%	<10%	10–30%	>30%					
Ausmaß der entzündeten Oberfläche	0%	<50%	50–75%	>75%					
Anwesenheit und Art von Verengung	Keine	Einzelne, passierbar	Mehrere, passierbar	Nicht passierbar					

Pat.-Nr. : - <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Zentrum Patient </div>	<h2 style="margin: 0;">Baseline-Bogen 6/6</h2>					
Aktuelle Krankheitssituation (Colitis ulcerosa)						
Mayo Score (Ergänzende Werte):						
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> Stuhlfrequenz pro Tag in den letzten 24 Stunden: 0 = wie normal 1 = 1-2 Stühle mehr als normal 2 = 3-4 Stühle mehr als normal 3 = > 5 Stühle mehr als normal </div> <div style="text-align: right;"> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div> Rektaler Blutabgang in den letzten 24 Stunden: 0 = Kein Blut 1 = Blutstreifen bei weniger als 50% der Stühle 2 = Deutliche Blutbeimengung meistens 3 = Auch Blut ohne Stuhl </div> <div style="text-align: right;"> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div> Endoskopischer Befund: 0 = normaler Befund oder inaktive Erkrankung 1 = milde Colitis (Erythem, leicht spröde Schleimhaut) 2 = moderate Colitis (deutliches Erythem, Erosionen, Gefässmuster verschwunden) 3 = schwere Colitis (Ulzerationen, spontane Blutungen) </div> <div style="text-align: right;"> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> </div> </div>						
Ulcerative colitis colonoscopic index of severity (UCCIS):						
	Rectum	Sigmoid	Descending	Transverse	Ascending/ cecum	Sum
Vascular pattern:	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
Granularity:	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
Ulceration:	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
Bleeding/friability:	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
Code-Tabelle	0	1	2	3	4	
Vascular pattern	Normal, clear vascular pattern	Partially visible vascular pattern	Complete loss of vascular pattern	-	-	
Granularity:	Normal, smooth and glistening	Fine	Coarse	-	-	
Ulceration:	Normal, no erosion or ulcer	Erosions or pinpoint ulcerations	Numerous shallow ulcers with mucopus	Deep, excavated ulcerations	Diffusely ulcerated with >30% involvement	
Bleeding/friability:	Normal, no bleeding, no friability	Friable, bleeding to light touch	Spontaneous bleeding	-	-	
<p>Sehr geehrte Kollegin, Sehr geehrter Kollege, wenn Ihre Patientin bzw. Ihr Patient im Rahmen dieser Studie endoskopierte wurde, bitten wir um Erfassung der Befunde entsprechend der vorgegebenen Scores. Die endgültige Errechnung des UCCIS Scores (Anwendung der Formel) erfolgt bei der biometrischen Auswertung. Falls Sie Rückfragen bezüglich der strukturierten Befundung haben sollten, steht Ihnen Herr Prof. Stallmach und sein Team sowie die Monitore aus dem Kompetenznetzwerk Darmerkrankungen jederzeit gerne zur Verfügung.</p>						
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-end;"> <div> Datum : <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Tag Monat Jahr </div> </div> <div style="flex-grow: 1; border-bottom: 1px solid black; text-align: center;"> Name/Unterschrift Studienarzt </div> </div>						

Pat.-Nr.: <input type="text"/> - <input type="text"/> <small>..... Zentrum Patient</small>		Woche 2 Verlaufsbogen 1/4 Datum: <input type="text"/> . <input type="text"/> . <input type="text"/> <small>Tag Monat Jahr</small>	
Basisangaben			
Körpergewicht: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg			
Aktuelle Medikation			
	nein	ja, innerhalb der letzten Woche	Dosis/Tag (in mg)
01. Beispiel	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> 80
Das Medikament „Beispiel“ wird täglich mit einer Tagesdosis von 80 mg verabreicht.			
1. Mesalazin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2. Sulfasalazin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
3. Budesonid p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
4. Azathioprin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
5. 6-Mercaptopurin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6. Cyclosporin A p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
7. Tacrolimus p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
8. Prednisolon p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
9. Prednisolon i.V. (außer Gabe als Prämedikation bei Infliximab)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
	nein	ja, innerhalb der letzten Woche	Dosis (in mg) pro Woche atypisch ODER
10a. Methotrexat i.m.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
10b. Methotrexat s.c.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
	nein	ja, innerhalb der letzten Woche	Erhaltung alle xx Wochen atypisch ODER
11a. Infliximab Induktion und Erhaltung mit 5 mg/kg KG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/>
11b. Infliximab Induktion mit und Erhaltung 10 mg/kg KG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/>
12a. Adalimumab Induktion mit 80/40 mg; Erhaltung 40 mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/>
12b. Adalimumab Induktion mit 160/80 mg; Erhaltung 40 mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/>
13a. Golimumab Induktion KG<80 kg mit 200/100 mg; Erhaltung 50 mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/>
13b. Golimumab Induktion KG<80 kg mit 200/100 mg; Erhaltung 100 mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/>
Wurde die Vedolizumab Therapie beendet?			
nein		ja, aufgrund von Nebenwirkungen	ja, da Vedolizumab Versager
<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Pat.-Nr. : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Woche 2 Verlaufsbogen 2/4	
Steroidgabe			
Über wieviel Prozent des Zeitraums seit der letzten Visite wurden Steroide eingenommen?			
nie	weniger als 25% der Zeit	25% bis 50% der Zeit	über 50% der Zeit
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dauertherapie			
<input type="radio"/>			
Aktuelles Labor			
Hämoglobin	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="radio"/> [g/dl]	<input type="radio"/> [mmol/l]
			<input type="radio"/> nicht durchgeführt
Leukozyten	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [/nl]		<input type="radio"/> nicht durchgeführt
Thrombozyten	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [/nl]		<input type="radio"/> nicht durchgeführt
Hämatokrit	<input type="text"/> <input type="text"/> [%]		<input type="radio"/> nicht durchgeführt
CRP	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="radio"/> [mg/l]	<input type="radio"/> [mg/dl]
			<input type="radio"/> nicht durchgeführt
Calprotectin	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> [mg/kg]		<input type="radio"/> nicht durchgeführt
Aktuelle Krankheitssituation (M. Crohn & Colitis ulcerosa)			
	nein	ja	
CED-assoziierte stationäre Behandlung seit der letzten Visite?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Wurde seit der letzten Visite eine Resektion im Darmbereich durchgeführt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Extraintestinale Manifestationen	nein	ja, seit der letzten Visite	
1. Arthralgie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2. Arthritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3. Iritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. Uveitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. Erythema nodosum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6. Pyoderma gangraenosum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7. orale Aphten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
8. Analfissur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
9. perianale Fistel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
10. andere Fisteln	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
11. perianaler Abszess	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
12. primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Pat.-Nr. : <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> </tr> </table> - <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> <td style="width: 25px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 8px; margin-top: 2px;"> Zentrum Patient </div>									Woche 2 Verlaufsbogen 3/4
Aktuelle Krankheitssituation (M. Crohn & Colitis ulcerosa)									
Aktuelle Krankheitsaktivität: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">akuter Schub <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">chronisch aktiv <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">Remission <input type="radio"/></div> </div>									
Partieller EQ-5D: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/></div> </div>									
Globale Beurteilung des Arztes (PGA): <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">normal <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">leichte Erkrankung <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">mittelschwere Erkrankung <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">schwere Erkrankung <input type="radio"/></div> </div>									
Allgemeinbefinden des Patienten: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">gut <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">beeinträchtigt <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">schlecht <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">sehr schlecht <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">unerträglich <input type="radio"/></div> </div>									
Fragebogen zur Lebensqualität (IBDQ-D): Gesamtsumme: <table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> <small>Eine Vorlage des IBDQ-D befindet sich in der Anlage. Falls Werte vorhanden, bitte hier die Gesamtsumme eintragen.</small>									
Persönlicher Gesundheitszustand des Patienten (VAS): Score: <table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> <small>Bitte lassen Sie den Patienten einen Wert zwischen 0 und 100 schätzen : 0 bedeutet sehr schlecht, 100 bedeutet Es geht mir bestens.</small>									
Aktuelle Krankheitssituation (M. Crohn)									
Harvey Bradshaw Severity Index (HBSI) (Ergänzende Werte):									
Bauchschmerzen am Vortag <table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> <small>(0 = keine ; 1 = leicht ; 2 = mittelstark ; 3 = stark)</small>									
Anzahl der ungeformten Stuhlgänge am Vortag <table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>									
Abdominelle Resistenz <table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> <small>(0 = nein; 1 = fraglich; 2 = sicher; 3 = sicher und schmerzhaft)</small>									
Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease (SES-CD):									
Werte	Ileum	Zoekum, Ascen- dens	Trans- versum	Descen- dens, Sigmoid	Rektum	Summe			
Anwesenheit und Größe von Ulcera	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			
Ausmaß der ulzerierten Oberfläche	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			
Ausmaß der entzündeten Oberfläche	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			
Anwesenheit und Art von Verengung	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			
Gesamtsumme						<table style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			
Code-Tabelle	0	1	2	3					
Anwesenheit und Größe von Ulcera <small>Ø = Durchmesser</small>	Keine	Aphthöse Ulcera <small>(Ø 0.1–0.5cm)</small>	Große Ulcera <small>(Ø 0.5–2cm)</small>	Sehr große Ulcera <small>(Ø >2cm)</small>					
Ausmaß der ulzerierten Oberfläche	0%	<10%	10–30%	>30%					
Ausmaß der entzündeten Oberfläche	0%	<50%	50–75%	>75%					
Anwesenheit und Art von Verengung	Keine	Einzelne, passierbar	Mehrere, passierbar	Nicht passierbar					

Pat.-Nr. : - <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Zentrum Patient </div>	Woche 2 Verlaufsbogen 4/4																																			
Aktuelle Krankheitssituation (Colitis ulcerosa)																																				
Mayo Score (Ergänzende Werte):																																				
Stuhlfrequenz pro Tag in den letzten 24 Stunden: <input style="width: 40px;" type="text"/> <div style="font-size: x-small;"> 0 = wie normal 1 = 1-2 Stühle mehr als normal 2 = 3-4 Stühle mehr als normal 3 = > 5 Stühle mehr als normal </div>																																				
Rektaler Blutabgang in den letzten 24 Stunden: <input style="width: 40px;" type="text"/> <div style="font-size: x-small;"> 0 = Kein Blut 1 = Blutstreifen bei weniger als 50% der Stühle 2 = Deutliche Blutbeimengung meistens 3 = Auch Blut ohne Stuhl </div>																																				
Endoskopischer Befund: <input style="width: 40px;" type="text"/> <div style="font-size: x-small;"> 0 = normaler Befund oder inaktive Erkrankung 1 = milde Colitis (Erythem, leicht spröde Schleimhaut) 2 = moderate Colitis (deutliches Erythem, Erosionen, Gefäßmuster verschwunden) 3 = schwere Colitis (Ulzerationen, spontane Blutungen) </div>																																				
Ulcerative colitis colonoscopic index of severity (UCCIS):																																				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rectum</th> <th>Sigmoid</th> <th>Descending</th> <th>Transverse</th> <th>Ascending/ cecum</th> <th>Sum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vascular pattern:</td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Granularity:</td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Ulceration:</td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Bleeding/friability:</td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>		Rectum	Sigmoid	Descending	Transverse	Ascending/ cecum	Sum	Vascular pattern:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Granularity:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Ulceration:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Bleeding/friability:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>
	Rectum	Sigmoid	Descending	Transverse	Ascending/ cecum	Sum																														
Vascular pattern:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>																														
Granularity:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>																														
Ulceration:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>																														
Bleeding/friability:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>																														
Code-Tabelle	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vascular pattern: Normal, clear vascular pattern</td> <td>Partially visible vascular pattern</td> <td>Complete loss of vascular pattern</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Granularity: Normal, smooth and glistening</td> <td>Fine</td> <td>Coarse</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ulceration: Normal, no erosion or ulcer</td> <td>Erosions or pinpoint ulcerations</td> <td>Numerous shallow ulcers with mucopus</td> <td>Deep, excavated ulcerations</td> <td>Diffusely ulcerated with >30% involvement</td> </tr> <tr> <td>Bleeding/friability: Normal, no bleeding, no friability</td> <td>Friable, bleeding to light touch</td> <td>Spontaneous bleeding</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	0	1	2	3	4	Vascular pattern: Normal, clear vascular pattern	Partially visible vascular pattern	Complete loss of vascular pattern	-	-	Granularity: Normal, smooth and glistening	Fine	Coarse	-	-	Ulceration: Normal, no erosion or ulcer	Erosions or pinpoint ulcerations	Numerous shallow ulcers with mucopus	Deep, excavated ulcerations	Diffusely ulcerated with >30% involvement	Bleeding/friability: Normal, no bleeding, no friability	Friable, bleeding to light touch	Spontaneous bleeding	-	-										
0	1	2	3	4																																
Vascular pattern: Normal, clear vascular pattern	Partially visible vascular pattern	Complete loss of vascular pattern	-	-																																
Granularity: Normal, smooth and glistening	Fine	Coarse	-	-																																
Ulceration: Normal, no erosion or ulcer	Erosions or pinpoint ulcerations	Numerous shallow ulcers with mucopus	Deep, excavated ulcerations	Diffusely ulcerated with >30% involvement																																
Bleeding/friability: Normal, no bleeding, no friability	Friable, bleeding to light touch	Spontaneous bleeding	-	-																																
Sehr geehrte Kollegin, Sehr geehrter Kollege, wenn Ihre Patientin bzw. Ihr Patient seit der letzten Visite endoskopierte wurde, bitten wir um Erfassung der Befunde entsprechend der vorgegebenen Scores. Die endgültige Errechnung des UCCIS Scores (Anwendung der Formel) erfolgt bei der biometrischen Auswertung. Falls Sie Rückfragen bezüglich der strukturierten Befundung haben sollten, steht Ihnen Herr Prof. Stallmach und sein Team sowie die Monitore aus dem Kompetenznetzwerk Darmerkrankungen jederzeit gerne zur Verfügung.																																				
Datum : . . <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: x-small;"> Tag Monat Jahr </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> _____ Name/Unterschrift Studienarzt </div>																																				

Woche ____ Verlaufsbogen 1/4			
Pat.-Nr.: - <small>..... Zentrum Patient</small>	Datum: / / <small>Tag Monat Jahr</small>		
Basisangaben			
Körpergewicht: kg			
Aktuelle Medikation			
	nein	ja, innerhalb der letzten Woche	Dosis/Tag (in mg)
01. Beispiel	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	 80
Das Medikament „Beispiel“ wird täglich mit einer Tagesdosis von 80 mg verabreicht.			
1. Mesalazin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2. Sulfasalazin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3. Budesonid p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. Azathioprin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. 6-Mercaptopurin p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6. Cyclosporin A p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7. Tacrolimus p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
8. Prednisolon p.o.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
9. Prednisolon i.V. (außer Gabe als Prämedikation bei Infliximab)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	nein	ja, innerhalb der letzten Woche	Dosis (in mg) pro Woche atypisch ODER
10a. Methotrexat i.m.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>
10b. Methotrexat s.c.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>
	nein	ja, innerhalb der letzten Woche	Erhaltung alle xx Wochen atypisch ODER
11a. Infliximab Induktion und Erhaltung mit 5 mg/kg KG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
11b. Infliximab Induktion mit und Erhaltung 10 mg/kg KG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
12a. Adalimumab Induktion mit 80/40 mg; Erhaltung 40 mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
12b. Adalimumab Induktion mit 160/80 mg; Erhaltung 40 mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
13a. Golimumab Induktion KG<80 kg mit 200/100 mg; Erhaltung 50 mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
13b. Golimumab Induktion KG<80 kg mit 200/100 mg; Erhaltung 100 mg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
Wurde die Vedolizumab Therapie beendet?			
nein <input type="radio"/>	ja, aufgrund von Nebenwirkungen <input type="radio"/>	ja, da Vedolizumab Versager <input type="radio"/>	

Pat.-Nr. : <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2" style="text-align: center;">Zentrum</td><td colspan="2" style="text-align: center;">Patient</td></tr></table> - <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>						Zentrum		Patient						Woche ____ Verlaufsbogen 2/4	
Zentrum		Patient													
Steroidgabe															
Über wieviel Prozent des Zeitraums seit der letzten Visite wurden Steroide eingenommen?															
nie	weniger als 25% der Zeit	25% bis 50% der Zeit	über 50% der Zeit	Dauer- therapie											
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Aktuelles Labor															
Hämoglobin	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> , <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table>						<input type="radio"/> [g/dl]	<input type="radio"/> [mmol/l]	<input type="radio"/> nicht durchgeführt						
Leukozyten	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> [nl]					<input type="radio"/> nicht durchgeführt									
Thrombozyten	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> [nl]					<input type="radio"/> nicht durchgeführt									
Hämatokrit	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr></table> [%]			<input type="radio"/> nicht durchgeführt											
CRP	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> , <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table>						<input type="radio"/> [mg/l]	<input type="radio"/> [mg/dl]	<input type="radio"/> nicht durchgeführt						
Calprotectin	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> [mg/kg]					<input type="radio"/> nicht durchgeführt									
Aktuelle Krankheitssituation (M. Crohn & Colitis ulcerosa)															
		nein	ja												
CED-assoziierte stationäre Behandlung seit der letzten Visite?		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
Wurde seit der letzten Visite eine Resektion im Darmbereich durchgeführt?		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
Extraintestinale Manifestationen		nein	ja, seit der letzten Visite												
1.	Arthralgie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
2.	Arthritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
3.	Iritis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
4.	Uveitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
5.	Erythema nodosum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
6.	Pyoderma gangraenosum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
7.	orale Aphten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
8.	Analfissur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
9.	perianale Fistel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
10.	andere Fisteln	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
11.	perianaler Abszess	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
12.	primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												

Pat.-Nr. : - <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Zentrum Patient </div>	Woche ____ Verlaufsbogen 3/4					
Aktuelle Krankheitssituation (M. Crohn & Colitis ulcerosa)						
Aktuelle Krankheitsaktivität: <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">akuter Schub <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">chronisch aktiv <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">Remission <input type="radio"/></div> </div>						
Partieller EQ-5D: <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert <input type="radio"/></div> </div>						
Globale Beurteilung des Arztes (PGA): <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">normal <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">leichte Erkrankung <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">mittelschwere Erkrankung <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">schwere Erkrankung <input type="radio"/></div> </div>						
Allgemeinbefinden des Patienten: <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">gut <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">beeinträchtigt <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">schlecht <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">sehr schlecht <input type="radio"/></div> <div style="text-align: center;">unerträglich <input type="radio"/></div> </div>						
Fragebogen zur Lebensqualität (IBDQ-D): Gesamtsumme: <small>Eine Vorlage des IBDQ-D befindet sich in der Anlage. Falls Werte vorhanden, bitte hier die Gesamtsumme eintragen.</small>						
Persönlicher Gesundheitszustand des Patienten (VAS): Score: <small>Bitte lassen Sie den Patienten einen Wert zwischen 0 und 100 schätzen : 0 bedeutet sehr schlecht, 100 bedeutet Es geht mir bestens.</small>						
Aktuelle Krankheitssituation (M. Crohn)						
Harvey Bradshaw Severity Index (HBSI) (Ergänzende Werte):						
Bauchschmerzen am Vortag <input type="text"/> <small>(0 = keine ; 1 = leicht ; 2 = mittelstark ; 3 = stark)</small>						
Anzahl der ungeformten Stuhlgänge am Vortag <input type="text"/>						
Abdominelle Resistenz <input type="text"/> <small>(0 = nein; 1 = fraglich; 2 = sicher; 3 = sicher und schmerzhaft)</small>						
Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease (SES-CD):						
Werte	Ileum	Zoekum, Ascen- dens	Trans- versum	Descen- dens, Sigmoid	Rektum	Summe
Anwesenheit und Größe von Ulcera	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ausmaß der ulzerierten Oberfläche	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ausmaß der entzündeten Oberfläche	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Anwesenheit und Art von Verengung	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Gesamtsumme						<input type="text"/>
Code-Tabelle	0	1	2	3		
Anwesenheit und Größe von Ulcera <small>Ø = Durchmesser</small>	Keine	Aphthöse Ulcera <small>(Ø 0.1–0.5cm)</small>	Große Ulcera <small>(Ø 0.5–2cm)</small>	Sehr große Ulcera <small>(Ø >2cm)</small>		
Ausmaß der ulzerierten Oberfläche	0%	<10%	10–30%	>30%		
Ausmaß der entzündeten Oberfläche	0%	<50%	50–75%	>75%		
Anwesenheit und Art von Verengung	Keine	Einzelne, passierbar	Mehrere, passierbar	Nicht passierbar		

Pat.-Nr. : - <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Zentrum Patient </div>	Woche ____ Verlaufsbogen 4/4																																			
Aktuelle Krankheitssituation (Colitis ulcerosa)																																				
Mayo Score (Ergänzende Werte):																																				
Stuhlfrequenz pro Tag in den letzten 24 Stunden: <input style="width: 40px;" type="text"/> <div style="font-size: x-small;"> 0 = wie normal 1 = 1-2 Stühle mehr als normal 2 = 3-4 Stühle mehr als normal 3 = > 5 Stühle mehr als normal </div>																																				
Rektaler Blutabgang in den letzten 24 Stunden: <input style="width: 40px;" type="text"/> <div style="font-size: x-small;"> 0 = Kein Blut 1 = Blutstreifen bei weniger als 50% der Stühle 2 = Deutliche Blutbeimengung meistens 3 = Auch Blut ohne Stuhl </div>																																				
Endoskopischer Befund: <input style="width: 40px;" type="text"/> <div style="font-size: x-small;"> 0 = normaler Befund oder inaktive Erkrankung 1 = milde Colitis (Erythem, leicht spröde Schleimhaut) 2 = moderate Colitis (deutliches Erythem, Erosionen, Gefäßmuster verschwunden) 3 = schwere Colitis (Ulzerationen, spontane Blutungen) </div>																																				
Ulcerative colitis colonoscopic index of severity (UCCIS):																																				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rectum</th> <th>Sigmoid</th> <th>Descending</th> <th>Transverse</th> <th>Ascending/ cecum</th> <th>Sum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vascular pattern:</td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Granularity:</td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Ulceration:</td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Bleeding/friability:</td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> <td><input style="width: 40px;" type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>		Rectum	Sigmoid	Descending	Transverse	Ascending/ cecum	Sum	Vascular pattern:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Granularity:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Ulceration:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Bleeding/friability:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>
	Rectum	Sigmoid	Descending	Transverse	Ascending/ cecum	Sum																														
Vascular pattern:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>																														
Granularity:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>																														
Ulceration:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>																														
Bleeding/friability:	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<input style="width: 40px;" type="text"/>																														
Code-Tabelle	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vascular pattern: Normal, clear vascular pattern</td> <td>Partially visible vascular pattern</td> <td>Complete loss of vascular pattern</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Granularity: Normal, smooth and glistening</td> <td>Fine</td> <td>Coarse</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ulceration: Normal, no erosion or ulcer</td> <td>Erosions or pinpoint ulcerations</td> <td>Numerous shallow ulcers with mucopus</td> <td>Deep, excavated ulcerations</td> <td>Diffusely ulcerated with >30% involvement</td> </tr> <tr> <td>Bleeding/friability: Normal, no bleeding, no friability</td> <td>Friable, bleeding to light touch</td> <td>Spontaneous bleeding</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	0	1	2	3	4	Vascular pattern: Normal, clear vascular pattern	Partially visible vascular pattern	Complete loss of vascular pattern	-	-	Granularity: Normal, smooth and glistening	Fine	Coarse	-	-	Ulceration: Normal, no erosion or ulcer	Erosions or pinpoint ulcerations	Numerous shallow ulcers with mucopus	Deep, excavated ulcerations	Diffusely ulcerated with >30% involvement	Bleeding/friability: Normal, no bleeding, no friability	Friable, bleeding to light touch	Spontaneous bleeding	-	-										
0	1	2	3	4																																
Vascular pattern: Normal, clear vascular pattern	Partially visible vascular pattern	Complete loss of vascular pattern	-	-																																
Granularity: Normal, smooth and glistening	Fine	Coarse	-	-																																
Ulceration: Normal, no erosion or ulcer	Erosions or pinpoint ulcerations	Numerous shallow ulcers with mucopus	Deep, excavated ulcerations	Diffusely ulcerated with >30% involvement																																
Bleeding/friability: Normal, no bleeding, no friability	Friable, bleeding to light touch	Spontaneous bleeding	-	-																																
Sehr geehrte Kollegin, Sehr geehrter Kollege, wenn Ihre Patientin bzw. Ihr Patient seit der letzten Visite endoskopierte wurde, bitten wir um Erfassung der Befunde entsprechend der vorgegebenen Scores. Die endgültige Errechnung des UCCIS Scores (Anwendung der Formel) erfolgt bei der biometrischen Auswertung. Falls Sie Rückfragen bezüglich der strukturierten Befundung haben sollten, steht Ihnen Herr Prof. Stallmach und sein Team sowie die Monitore aus dem Kompetenznetzwerk Darmerkrankungen jederzeit gerne zur Verfügung.																																				
Datum : <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> Tag Monat Jahr Name/Unterschrift Studienarzt </div>																																				

Pat.-Nr. : <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td colspan="4" style="text-align: center;">Zentrum</td></tr> </table> - <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td colspan="4" style="text-align: center;">Patient</td></tr> </table>						Zentrum								Patient				Dokumentationsende / -abbruch		
Zentrum																				
Patient																				
Datum : <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: center;">Tag</td></tr> </table> . <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: center;">Monat</td></tr> </table> . <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td colspan="4" style="text-align: center;">Jahr</td></tr> </table>					Tag				Monat						Jahr					
Tag																				
Monat																				
Jahr																				
Grund für Beendigung																				
<input type="radio"/>	reguläre Beendigung des Registers																			
<input type="radio"/>	Dokumentationsabbruch: Widerruf der Einwilligung																			
<input type="radio"/>	Dokumentationsabbruch: weitere Teilnahme am Register ist aus ärztlicher Sicht nicht mehr vertretbar																			
<input type="radio"/>	Dokumentationsabbruch: Patient ist nicht mehr erschienen																			
<input type="radio"/>	Dokumentationsabbruch: Patient ist verstorben																			
<input type="radio"/>	Dokumentationsabbruch: vorzeitiges Schließen des gesamten Registers																			
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-end;"> <div> Datum : <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: center;">Tag</td></tr> </table> . <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: center;">Monat</td></tr> </table> . <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td colspan="4" style="text-align: center;">Jahr</td></tr> </table> </div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 60%;"></div> <div style="text-align: right; font-size: small;">Name/Unterschrift Studienarzt</div> </div>							Tag				Monat						Jahr			
Tag																				
Monat																				
Jahr																				

Datum: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Tag Monat Jahr		Pat.-Nr. : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Zentrum Patient					
Fortlaufende SAR-Nr.	Schwerwiegende Nebenwirkung Serious Adverse Reaction (SAR) begründete Möglichkeit eines Zusammenhangs mit Vedolizumab	Beginn SAR Tag <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 20 Monat Jahr	Intensität (1) 1-3	Maßnahmen bezüglich Vedolizumab (2) 0-6	SAR führt zum Studienabbruch <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Ende SAR oder anhaltend (zum Studienende) Tag <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 20 Monat Jahr <input type="radio"/> anhaltend	Ausgang des SAR (3)
1.							
2.							
3.							
Schwerwiegend : Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat. (1) Intensität : 1 = leicht: keine Auswirkung auf Alltagsaktivitäten (z.B. Kochen, Einkaufen), 2 = mittel: Alltagsaktivitäten beeinträchtigt, 3 = schwer: Alltagsaktivitäten oder Arbeit nicht möglich 0 = keine, 1 = Dosisreduktion, 2 = Dosiserhöhung, 3 = vorübergehend abgesetzt, 4 = entgültig abgesetzt, 5 = unbekannt, 6 = nicht zutreffend (2) Maßnahmen : 0 = keine, 1 = gebessert, 2 = noch nicht gebessert, 3 = wiederhergestellt mit bleibendem Schaden, 4 = Tod, 5 = unbekannt (3) Ausgang AE : 0 = wiederhergestellt, 1 = gebessert, 2 = noch nicht gebessert, 3 = wiederhergestellt mit bleibendem Schaden, 4 = Tod, 5 = unbekannt							

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Befallsmuster von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.....	8
Abbildung 2. step-up-Therapie vs. top-down-Therapie.....	14
Abbildung 3. Wechselwirkung zwischen Integrin-Antagonisten und an Leukozyten befindlichen Integrinen.....	18
Abbildung 4. Entzündungsreaktion - freie Interaktion zwischen $\alpha_4\beta_7$ und MAdCAM-1 und reduzierte Entzündungsreaktion durch VDZ.....	19

8.3 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. A. Stallmach für die wissenschaftliche und methodische Unterstützung und das in mich gesetzte Vertrauen während der gesamten Bearbeitungsphase dieser Dissertation danken.

Mein weiterer Dank gilt PD Dr. med. habil. Tony Bruns, der mich während der gesamten Phase der Datenerhebung und Auswertung unterstützte und für zielführende Anmerkungen sowie konstruktive Hilfestellungen stets offen war.

Ich danke den Kollegen der Institute in Jena, Leipzig, Frankfurt a.M., Erfurt, Dresden, Erlangen, Berlin und Magdeburg für ihre Kooperation und das Ermöglichen dieser Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei meiner Familie und meiner Freundin für die unermüdliche Motivierung und Unterstützung bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, die mir auf meinem bisherigen Lebensweg immer zur Seite standen und mich stets ermutigt haben. Ihnen widme ich diese Arbeit.

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. A. Stallmach, Oberarzt PD Dr. med. habil. T. Bruns,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers